

University of Groningen

Circulatiestoornis bij diphtherie

Wermeskerken, Jacobus Lambertus van

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1949

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wermeskerken, J. L. V. (1949). *Circulatiestoornis bij diphtherie*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

606.

CIRCULATIESTOORNIS BIJ DIPHTHERIE



J. L. VAN WERMESKERKEN

**CIRCULATIESTOORNIS
BIJ DIPHTHERIE**

STELLINGEN

I.

De circulatiestoornis bij diphtherie berust ten dele op een shocktoestand en ten dele op een myocardbeschadiging.

II.

Bij de huid- en wonddiphtherie zijn dezelfde circulatiestoornissen te vrezen als bij de keeldiphtherie.

III.

Bij een moeilijke, langdurende tracheotomie dient men zich het gevaar van een plotseling optreden van een dubbelzijdige pneumothorax voor ogen te stellen.

IV.

Bij de diagnostiek van congenitale hartgebreken moet men zich, speciaal bij de cyanotische groep, bij het vinden van een lage druk in de arteria pulmonalis rekenschap geven van het bestaan van een functionele pulmonalisstenose.

V.

De zuurstofverzadiging van het bloed, dat met de hartcatheter ver peripheer uit de arteria pulmonalis is afgenomen, kan veel hoger zijn dan die van het bloed, afkomstig uit de stam van de arteria pulmonalis.

VI.

De shocktoestand, ontstaan bij een myocardinfarct, moet bij daarvoor geschikte gevallen behandeld worden met een plasmatransfusie.

VII.

Dihydrostreptomycine kan intracysternaal toegediend worden.

VIII.

Bij de operatieve behandeling van de open ductus Botalli dient het klieven van de ductus arteriosus ernstig overwogen te worden.

IX.

Het verdient aanbeveling de zuigelingen reeds in de eerste levensmaanden te vaccineren tegen pertussis en diphtherie.

X.

Bij onderzoek op steriliteit van de vrouw is pertubatie verre te verkiezen boven salpingographie.

XI.

Desensibilisatie van patienten met een keratitis rosacea is van belang om recidiveren te voorkomen.

XII.

Het vaststellen van internationale gebruiksnamen voor die geneesmiddelen, waarvan de wetenschappelijke naam voor praktische toepassing te ingewikkeld is, worde zo spoedig mogelijk door de Gezondheids-Organisatie van de Verenigde Naties geregeld.

CIRCULATIESTOORNIS BIJ DIPHTHERIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE
GRONINGEN, OP GEZAG VAN DE
RECTOR MAGNIFICUS, Dr. Th. C. VAN
STOCKUM, HOOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE, TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE, TE VERDEDIGEN
OP WOENSDAG 21 SEPTEMBER 1949,
DES NAMIDDAGS TE 16 UUR.

DOOR

JACOBUS LAMBERTUS VAN WERMESKERKEN

GEBOREN TE ALPHEN AAN DEN RIJN



*Aan mijn Ouders
en Schoonouders
Aan mijn Vrouw*

VOORWOORD

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid een woord van dank te richten tot U Hoogleraren, oud-Hoogleraren, Lectoren en Docenten van de Medische- en Natuurphilosophische Faculteit van de Leidse Universiteit, voor de opleiding, die ik van U mocht ontvangen.

Hooggeleerde v a n B u c h e m, Hooggeachte Promotor, U wil ik danken voor de wijze, waarop gij mij hebt bijgestaan bij de voltooiing van mijn proefschrift. Uw onvermoeibare energie en opbouwende critiek zijn voor mij van grote waarde geweest. Ik beschouw het als een voorrecht onder Uw leiding te mogen medewerken aan het hart- en longfunctie-onderzoek.

Met diepe weemoed gedenk ik Dr J. F. T o u w, destijds eerste Geneesheer aan het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam, die het werk van mijn eerste jaren in de kliniek heeft geleid. Tijdens de ernstige diphtherie-epidemie in de oorlogsjaren werd op zijn instigatie onder moeilijke omstandigheden een begin gemaakt met de bewerking van mijn onderwerp. Dat hij de voltooiing van dit werk niet meer heeft kunnen beleven, stemt mij tot diepe droefheid. Een levendige herinnering zal ik steeds behouden aan de hartelijke sfeer, die hij ook buiten het klinische werk om voor zijn assistenten wist te scheppen.

Zeergeleerde B r u i n s S l o t, aan de korte tijd, dat ik onder Uw leiding mocht werken, zal ik steeds met zeer veel vreugde terugdenken.

Zeergeleerde A r e n d s, U dank ik voor de bereidwilligheid, waarmee gij mij terzijde hebt gestaan bij de beoordeling van de microscopische preparaten.

Zeergeachte P a s m a, de grote nauwkeurigheid, waarmee gij de fotocopieën en de tekeningen hebt verzorgd, werd door mij zeer gewaardeerd; hiervoor betuig ik U mijn welgemeenden dank.

Tot slot wil ik niet nalaten een woord van dank te richten tot alle mede-assistenten van het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam en het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen, en tot alle anderen, die aan het tot stand komen van dit proefschrift hebben medegewerkt.

INHOUD

Inleiding.

HOOFDSTUK I.

Literatuur-overzicht	blz. 1
----------------------	-----------

HOOFDSTUK II.

Samenstelling van het materiaal	22
---------------------------------	----

HOOFDSTUK III.

Resultaten van het onderzoek	32
Het klinische beeld van de circulatiestoornis bij diphtherie.	
1. De electrocardiographische afwijkingen bij diphtherie	35
2. Het verloop van de bloeddruk bij ernstige diphtherie	68
3. De veneuse druk bij diphtherie	74
4. Enkele stofwisselingsstoornissen bij diphtherie	76
5. Een kort overzicht van enkele ziektegeschiedenissen met de pathologisch-anatomisch verslagen van het onderzoek	78

HOOFDSTUK IV.

Bespreking der verkregen resultaten	88
Samenvatting	99
Summary	103
Lijst van geraadpleegde literatuur	107

INLEIDING

Door de enorme epidemie van diphtherie, die in de jaren 1941—1946 in ons land heerste, zijn wij in staat geweest een groot aantal van deze patienten te onderzoeken. In de infectie-afdeling van het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam zijn in enkele jaren tijd ruim 500 diphtheriepatienten opgenomen.

Een ieder, die in die tijd een diphtherie-afdeling onder zijn beheer heeft gehad, zal dat niet licht vergeten; immers zorgden deze patienten steeds voor verrassingen. Het was dan niet alleen de larynxdiphtherie, die vele zorgen gaf; wat ons steeds opnieuw trof, was wel de soms vrij acuut optredende circulatiestoornis, die maar al te vaak tot een dramatisch einde van de patient voerde. Dit typisch klinische symptomencomplex is het onderwerp van deze studie geworden.

Bij het doorlezen van de massale hoeveelheid literatuur, die over dit onderwerp is verschenen, krijgt men slechts een verwarde indruk over dit probleem. Vele theorieën — de meest tegenstrijdige — zijn hierover gepubliceerd. Toch lijkt er de laatste tijd enige tekening in deze materie te komen. Aanvankelijk stonden de afwijkingen van het hart in het centrum van de belangstelling. In dit orgaan werden bij pathologisch-anatomisch onderzoek de sterkste afwijkingen gevonden. Deze post-mortale waarnemingen, samen met de klinische bevindingen aan het electrocardiogram, deden beide de oorzaak van de circulatiestoornis in het hart zoeken. Bij het overlijden van de patient sprak men dan ook meestal over „een hartdood”. De veranderingen aan het hart werden hierbij verklaard door een directe toxine-werking op het hart. Toch is de circulatiestoornis bij diphtherie niet zonder meer op een decompensatio cordis terug te brengen.

Aanvankelijk gingen wij ook van deze cardiale genese der circulatiestoornis uit; zodoende werden de patienten uit het Zuider Ziekenhuis in hoofdzaak electrocardiographisch onderzocht. Later bleek ons, dat de electrocardiographie toch geen voldoende verklaring voor de circulatiestoornis kon geven. We hebben daarom aanvulling gezocht in een studie van de diphtheriepatienten uit de infectie-afdeling van het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen. Deze patienten werden behalve electrocardiographisch tevens onderzocht op het bloeddrukverloop en de stofwisselingsstoornis. Dit onderzoek heeft ons tenslotte een dieper inzicht doen verkrijgen in de genese van de circulatiestoornis.

HOOFDSTUK I

LITERATUUR-OVERZICHT

Toen Bretonneau in 1821 zijn klassieke beschrijving gaf van de diphtherie, had hij de circulatiestoornis bij deze ziekte niet gevonden. Hij schreef de dood bij diphtherie uitsluitend toe aan een verstopping van de larynx door membranen. De dood zou dus het gevolg zijn van asphyxie.

Hoewel zijn leerling Trousseau wel een collaps bij diphtherie heeft gezien zonder dat er sprake was van een obstructie van de larynx, was het toch pas Werner, die in 1842 voor het eerst aangaf, dat de pathologische condities van het hart in verband stonden met de plotselinge dood bij diphtheriepatienten.

Sindsdien zijn er talloze theorieën ontstaan ter verklaring van deze plotselinge circulatiestoornis bij diphtherie.

Tot de ouderen behoren wel die, welke de hartverlamming als oorzaak ervan aanzien.

Dit is wel één van de eerste voorstellingen, die men zich gemaakt heeft over de oorzaak van de plotselinge dood bij diphtherie. Volgens deze theorie, die rond 1860 aanvaard werd, zou een hartaandoening de oorzaak van de circulatiestoornis zijn; hoe dit precies plaats vond, wist men niet.

In dezelfde tijd rond 1860, ging men de oorzaak van de hartverlamming zoeken in een thrombusvorming in de hartkamers. Ook deze theorie heeft zich niet kunnen handhaven, daar later gebleken is, dat thrombusvorming in het hart van diphtheriepatienten tot de uitzonderingen behoort.

Toen eenmaal de aandacht van de onderzoekers op het hart gevallen was, is men dit orgaan anatomisch gaan onderzoeken. Hierbij kwamen spoedig andere afwijkingen aan het licht.

Op de gevonden afwijkingen zijn zeer vele theorieën gebouwd ter verklaring van de circulatiestoornis bij diphtherie.

Als we deze theorieën critisch bezien, blijken alle betrekking te hebben op drie soorten van afwijkingen:

- I. primaire hartaandoening;
- II. primaire stoornis in het vasomotorensysteem:
 1. stoornis in het centrale vasomotorensysteem.
 2. stoornis in de perifere vasomotoren.
- III. verklaring van de circulatiestoornis door bijnieraandoening en shock:
 1. bijnieraandoening.
 2. shock.

We zullen nu achtereenvolgens deze drie groepen bespreken.

I. *PRIMAIRE HARTAANDOENING.*

Tot deze eerste groep behoren de volgende theorieën:

1. de theorie van de endocarditis diphtherica;
2. de theorie van de endarteriitis van de coronairvaten;
3. de theorie van de infectieuze parenchymateuse myocarditis;
4. de theorie van de infectieuze interstitiele myocarditis;
5. de theorie van de aandoening van het geleidingssysteem;
6. de theorie van de z.g.n. toxische myocarditis.

1. *DE THEORIE VAN DE ENDOCARDITIS DIPHTHERICA.*

Labadie-Lagrange was van mening, dat de thrombusvorming in het hart de doodsoorzaak is bij diphtherie; hij zag deze thrombus secundair ontstaan aan de endocarditis diphtherica, die hij in de helft van de gevallen kon vinden. Deze endocarditis zou bestaan uit roodheid en fibrine-afzetting aan de atrio-ventriculair kleppen. Latere onderzoekers konden de thrombusvorming niet bevestigen. Ook de betekenis van de endocarditis diphtherica als oorzaak voor de diphtheriedood heeft veel van zijn belangrijkheid verloren. Wel wordt een enkele keer een endocarditis bij diphtherie aangetroffen, maar dit blijft een uitzondering. (Dijkstra).

2. *DE THEORIE VAN DE ENDARTERIITIS VAN DE CORONAIRVATEN.*

Het pathologisch-anatomisch onderzoek bracht Hayem ertoe de doodsoorzaak te zoeken in de endarteriitis van de coronairvaten. Hij beschreef dit bij typhuspatienten. Deze onderzoeker is tevens de eerste geweest, die de interstiële ontsteking vond. Martin heeft deze vaatafwijkingen ook bij diphtherie gevonden. De laatste onderzoeker wil alle hartziekten terugbrengen op hartziekten „d'origine valvulaire” en hartziekten „d'origine vasculaire”. Tot de laatste groep zou diphtherie behoren en wel tot de acute vorm van deze endarteriitis obliterans. Het gevolg van deze vaatafsluiting is een vrij snel zich ontwikkelende anoxaemie van de hartspier, waardoor volgens Martin de hartdood bij diphtherie kan optreden.

3. *DE THEORIE VAN DE INFECTIEUZE PARENCHYMA-TEUSE MYOCARDITIS.*

Door het toenemende pathologisch-anatomisch onderzoek van de aan diphtherie overleden patienten zijn de parenchymateuse afwijkingen meer op de voorgrond komen te staan. Virchow vestigde reeds in 1852 de aandacht op de zogenaamde parenchymateuse ontsteking. Voor de diphtherie was Mosler in 1873 wel een van de eersten,

die de aandacht heeft gevestigd op de myocardveranderingen bij deze ziekte. Hij heeft bij het post-mortale onderzoek als een van de meest constante afwijkingen een dilatatie van het hart gevonden, soms zelfs gepaard gaande met een partieel aneurysma van de hartpunt. Bij microscopisch onderzoek heeft hij een duidelijke vette degeneratie van het myocard aangetroffen. Hij heeft zijn onderzoekingen gedaan in een tijd, toen de besmettelijkheid van diphtherie onder de aandacht van de medici was gekomen. De bacil is pas in 1883—'84 door Klebs en Löffler gevonden. Het is merkwaardig, dat Mosler reeds 10 jaar tevoren entproeven met diphtheriemembranen verrichtte. Als hij een stuk membraan subcutaan bij een konijn inbracht, stierf dit dier binnen 36 uren. Het controledier, geïnplanteerd met een membraan gedrenkt in carbol, bleef in leven. Zo kwam hij tot de veronderstelling, dat de diphtherie een infectieziekte is, leidend tot „bloedvergiftiging”. De hartveranderingen zouden ontstaan als gevolg van deze infectie van het bloed.

4. DE THEORIE VAN DE INFECTIEUZE INTERSTITIELE MYOCARDITIS.

Enige tijd na de theorie van de infectieuze *parenchymateuse* myocarditis ontstond de theorie van de infectieuze *interstitiële* myocarditis. Zo o.a. is volgens Birch-Hirschfeld de interstitiële myocarditis primair en de parenchymateuse afwijking secundair. Ook v. Leyden vond in 1882 na diphtherie een sterke interstitiële infiltratie, vooral rond de vaten. De hartspiervezels toonden zelf wel haardvormige vettig gedegeneerde plaatsen, maar deze zouden secundair door een soort drukatrofie ontstaan. Deze onderzoeker noemde de myocardaandoening een diffuus prolifererende myocarditis, die begeleid wordt door een vette degeneratie. De beschreven hartaandoening ziet v. Leyden als analoog aan die bij andere infectieziekten b.v. typhus en scarlatina.

Hij stelde zich de gang van zaken als volgt voor: door de diphtherie ontstaat een infectieuze myocarditis, waardoor de tonus van de hartspier afneemt en een dilatatie kan optreden. De dood zou volgens hem door hartparalyse ontstaan.

Andere onderzoekers — zoals Rosenbach in 1877 — beschreven de parenchymateuse afwijkingen als wasachtige degeneratie en necrose, zoals dat bij typhus gevonden was. Tegelijkertijd vond hij een vette degeneratie en een interstitiële celinfiltratie.

Tallose publicaties volgden nog. De gevonden afwijkingen werden in hoofdzaak bevestigd. De degeneratie van de spiervezels werd door de onderzoekers op verschillende wijzen beschreven. Zo kunnen we vinden: korrelige degeneratie, wasachtige degeneratie, troebele zwelling, fragmentatie, vacuolisatie, myolyse enz. Het is wel zeer waarschijnlijk, dat dit alle graden zijn van hetzelfde proces, dat zich in de spiervezels

afspeelt. De latere onderzoekers beschouwen de parenchymateuse afwijking over het algemeen als primair en de interstitiële celophoping als secundair (Hollwachs).

5. DE THEORIE VAN DE AANDOENING VAN HET GELEIDINGSSYSTEEM.

Het werd al vrij spoedig bekend, dat de diphtheriepatiënten vaak afwijkingen kunnen krijgen van de prikkelgeleiding in de atrio-ventriculair bundel. Voordat de electrocardiographie in de kliniek werd ingevoerd, had men reeds door opnemen van phlebogram en sphygmogram kunnen vaststellen, dat de geleiding in de atrio-ventriculair bundel bij ernstige diphtheriegevallen dikwijls onderbroken wordt. (Dunn; Aviragnet, Lutembacher, Le Soudier, enz.) Tevens bleek, dat deze complicatie herhaaldelijk met een lethale afloop eindigde. Het is dan ook niet te verwonderen, dat men de doodsoorzaak gingen zoeken in beschadigingen van het geleidingssysteem.

Het compleet blok ging zeer vaak gepaard met de bekende aanvallen van Adams-Stokes. Deze aanvallen werden bij diphtherie berucht en werden als infaust teken beschouwd (Korach).

Amenomiyah heeft in 1910 een uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek verricht van het hart van aan diphtherie overleden patiënten, waarbij hij speciale aandacht heeft geschonken aan het geleidingssysteem. Volgens hem komt de vette degeneratie van de bundel steeds voor samen met afwijkingen in het myocard en wordt de bundel niet, zoals Mönckeborg heeft gemeend, alleen aangetast. De vervetting van de bundel is volgens hem dan ook niet de uitsluitende, maar wel één van de oorzaken van de hartzwakte bij diphtherie. Ook Heilhecker kwam tot dezelfde conclusie. Andere schrijvers, Fleming en Kennedy, konden dit bevestigen. Zij vonden bij een diphtheriepatiënt, die met compleet hartblok was overleden, bij sterke interstitiële myocarditis tevens uitgebreide ontsteking van de atrio-ventriculair bundel.

Enkele onderzoekers hebben het verband tussen de klinische geleidingstoornissen en de pathologisch-anatomische afwijkingen van het atrio-ventriculaire geleidingssysteem zelfs helemaal niet kunnen aantonen. Zo heeft Hume bij een geval van partiël blok geen afwijkingen aan de bundel gevonden. Hume en Clegg konden evenmin overeenkomst aantonen tussen de pathologisch-anatomische bevindingen en de klinische symptomen van de arhythmie. Zij zagen verschillende soorten arhythmieën elkaar afwisselen.

Andere onderzoekers deden opnieuw een onderzoek naar de afwijkingen van het geleidingssysteem. Zo beschrijven Price en Mackenzie een geval van atriumfibrillatie en compleet hartblok bij diphtherie, waarbij pathologisch-anatomisch wel een sterke verandering van het

myocard werd gevonden, maar de bundel intact bleek te zijn. Ook Rohmer kon geen bijzondere affiniteit van het diphtherie-toxine tot het geleidingssysteem aantonen.

Het is wel zeer merkwaardig, dat er dus geen verband bleek te bestaan tussen het klinische beeld van het hartblok en een anatomische laesie van het geleidingssysteem. We moeten dus wel aannemen, dat er functionele stoornissen bestaan, die zich niet uiteten in microscopische veranderingen van de bundel.

6. DE THEORIE VAN DE TOXISCHE MYOCARDITIS.

Het is zeer begrijpelijk, dat men in de tijd na de ontdekking van de diphtheriebacil deze bacil aansprakelijk gesteld heeft voor de myocarditis. Toen Roux en Yersin het diphtherietoxine ontdekten, werd deze theorie gewijzigd. Het bleek namelijk, dat de bacil meestal gelocaliseerd blijft in de keel of andere mogelijke plaats van de primaire infectie en dus niet in de bloedbaan komt, waardoor de bacil het hart niet kan bereiken. Daarna is men het diphtherietoxine, dat door de bacil geproduceerd wordt, aansprakelijk gaan stellen voor de veranderingen aan het myocard, men is gaan spreken van een toxische myocarditis. Men stelde zich voor, dat dit toxine het hart direct via de bloedbaan beschadigt. Deze theorie kreeg een krachtige steun van de voorstanders van de serum-therapie.

Zadoc-Kahn heeft in 1931 een overzicht gegeven van de electrocardiographische afwijkingen bij diphtherie. Hij gaf tevens een overzicht van de experimenten, die met het diphtherietoxine zijn genomen. Hij haalt de proeven aan van Lutembacher, die er in geslaagd was, met herhaalde kleine intraveneuse toxine-injecties bij het konijn dezelfde ECG-afwijkingen te krijgen als bij de mens. Zelf verrichtte Zadoc-Kahn ook dierproeven, die belangrijk zijn en daarom in het kort besproken zullen worden.

Zijn eerste groep experimenten betrof het probleem van de toxine-binding aan organen. Om hierover enig inzicht te krijgen, bracht hij een verdunde toxine-oplossing in contact met een orgaanbrei van hartspeer, huid of hersenen. Daarna spoot hij cavia's subcutaan in met deze verschillende orgaan-toxine-suspensies. De controledieren werden alleen met toxine ingespoten. De beide groepen dieren gingen in dezelfde tijd dood.

Werkte hij echter met organen van cavia's, die van te voren ingeënt waren met anatoxine, dan trad de dood, na een injectie van de orgaan-toxine-suspensie, pas na langere tijd op; één cavia overleefde het zelfs. Deze onderzoeker concludeert hieruit, dat er een binding van het diphtherietoxine aan de organen bestaat. Op deze opvatting kan echter veel critiek uitgeoefend worden. Uit de eerste serie proeven blijkt niets van een toxine-verbinding aan organen, terwijl bij de tweede serie

proeven men beter kan spreken van een toxine-neutralisering door de bij de cavia gevormde anti-toxine na de vaccinatie.

Op grond van deze proeven zou men zelfs kunnen beweren, dat een binding van het toxine aan organen helemaal niet bestaat.

De volgende proeven, die deze onderzoeker verrichtte, zijn gedaan met behulp van de electrocardiograaf. Hij bevestigde hiermede de reeds genoemde proeven van L u t e m b a c h e r; tevens vond hij, dat gevaccineerde cavia's na een toxine-injectie slechts geringe ECG-afwijkingen toonden.

De theorie, die de toxische myocarditis als oorzaak aanneemt voor het ontstaan van de circulatiestoornis bij diphtherie, kreeg een belangrijke steun in het electrocardiographisch onderzoek. Daar deze onderzoekingsmethode zo'n belangrijke plaats is gaan innemen in de kliniek en ons materiaal ook grotendeels met deze methode is onderzocht, zullen we op de afwijkingen, die we hiermede kunnen aantonen, later uitvoeriger ingaan.

Het tweede steunpunt voor de myocardtheorie wordt gevormd door de vaak indrukwekkende pathologisch-anatomische afwijkingen, die aan het myocard gevonden worden. Talloze publicaties zijn hierover verschenen. Een goed overzicht van de gevonden afwijkingen geven C h ' i n, H u a n g en W a r t h i n. Men neemt thans over het algemeen aan, dat de parenchymateuse veranderingen primair ontstaan, terwijl pas secundair een ontstekingsachtig proces optreedt met spier-regeneratie. De eindtoestand kan een complete regeneratie zijn of een min of meer uitgebreide fibrose van het myocard.

Reeds vroeg kwam men er toe de circulatiestoornis bij diphtherie in te delen in een vroege en een late vorm. v. L e y d e n gaf dit onderscheid reeds in 1882 aan. Hij onderscheidde hartsymptomen op het hoogtepunt van de ziekte en hartsymptomen, die pas optraden in de reconvalescentie.

R o m b e r g maakte in 1899 dezelfde indeling, waarbij hij de vroege circulatiestoornis grotendeels toeschrijft aan de centrale vasomotoren-verlamming en de late stoornis op rekening brengt van de myocarditis.

Van Amerikaanse zijde is in 1930 nog eens speciaal op dit onderscheid gewezen door S c h w e n t k e r en N o ë l. Zij zijn tot de indeling in een vroege en een late hartdood gekomen op grond van de klinische bevindingen.

Van pathologisch-anatomische zijde menen zij deze indeling te kunnen ondersteunen. Bij de vroege hartdood staan de parenchymateuse veranderingen op de voorgrond, zoals hyalinedegeneratie en vetinfiltratie van de hartspier, terwijl bij de late hartdood tevens regeneratieve processen (de infiltratie in het interstitium met phagocytose van dood weefsel), optreden en fibro- en myoblasten gevonden worden.

Deze indeling heeft vele aanhangers gekregen (J a f f é; H o w l a n d;

Müller; Gunsen; Nota; Beer; (Schwensen) en is ook thans nog van kracht.

Als oorzaak van de vroege hartdood noemen zij de intoxicatie (Müller; Beer; Schwentker en Noël; Nota). Het woord toxisch is wel een zeer ongelukkig gekozen woord, daar het volkomen niets zegt over de pathogenese. Schwentker en Noël nemen dan ook aan, dat naast de intoxicatie de perifere circulatiestoornis een belangrijke oorzaak voor de vroege hartdood is. De late hartdood wordt vrij algemeen toegeschreven aan de myocarditis.

Beer houdt zich aan dezelfde indeling, maar geeft voor de late vorm van hartdood nog een bijzondere verklaring. Daar men het diphtherietoxine nooit in het bloed kon aantonen, wil hij deze vorm van hartdood, die na een zekere latente periode ontstaat, verklaren door aan te nemen, dat het toxine in het begin van de ziekte gebonden wordt door de hartspier. Dit complex, toxine + cel, ontvouwt nu na een zekere tijd ook een antigene werking, waarop het lichaam allergisch gaat reageren. Hij wil de late hartdood dus als een allergische reactie opvatten t.o.v. het complex toxine-hartspiercel.

Deze schrijver wijst er op, dat het aantal van vroege hartdoodgevallen in de eerste 7 levensjaren groter is dan daarna. Na het 7e levensjaar komen meer gevallen van late hartdood voor.

II. *PRIMAIRE STOORNIS IN HET VASOMOTOREN-SYSTEEM.*

1. *DE THEORIE VAN DE STOORNIS IN HET CENTRALE VASOMOTORENSYSTEEM.*

De proeven van Romberg, Pässler en Bruhns zijn zeer bekend geworden. Als proefdieren gebruikten zij konijnen, waarbij zij een pneumococcon-, diphtheriebacillen- of pyocyaneus bouilloncultuur inspotten. Deze onderzoekers hebben het verloop van de bloeddruk onder de volgende omstandigheden onderzocht, nadat de dieren, met één van de drie bacteriesoorten ingespoten waren:

- a. tijdens buikmassage;
- b. na compressie van de aorta thoracica;
- c. na prikkeling van de sensibele zenuwen;
- d. na asphyxie.

De proeven a en b waren bedoeld als functieproef voor de hartspier, terwijl de proeven c en d verricht werden om uit te maken of het vasomotorensysteem geleden had. Het bleek, dat tijdens het volledig ontwikkelde collapsbeeld de bloeddruk zeer laag was. Buikmassage veroorzaakte echter steeds een sterke stijging van de bloeddruk, terwijl prikkeling van de sensibele zenuwen (nervus ischiadicus) geen effect meer had. Op grond hiervan kwamen deze onderzoekers tot de con-

clusie, dat het hart zelf nog intact was, terwijl het vasomotorensysteem het opgaf.

Daar bariumchloride, dat een sterke prikkel voor de periphere vaten is, intraveneus ingespoten, nog een sterke drukstijging gaf, kwamen zij tenslotte tot de conclusie, dat het niet een periphere maar een centrale vasomotorenverlamming was, die de collaps veroorzaakte. Het maakte geen verschil bij hun proeven, welke der drie bacteriesoorten gebruikt werd.

Zij kwamen dus tot de belangrijke conclusie, dat hartzwakte pas optrad na langere tijd van lage bloeddruk. Deze hartzwakte ontstond volgens hen secundair door onvoldoende doorstroming der arteriae coronariae. Een infectieuze myocarditis werd bij het konijn niet gevonden.

Een grotere zelfstandigheid en een doorslaggevende betekenis zouden de infectieuze myocardafwijkingen eerst in de reconvalescentie krijgen, als ze ons als een echte myocarditis tegemoet treden.

Reeds eerder had R o m b e r g erop gewezen, dat we de circulatiestoornis het beste kunnen indelen in:

1. symptomen tijdens de koortsperiode; deze zijn het beste te verklaren met de door hem pas later beschreven centrale vasomotorenverlamming;
2. symptomen tijdens de reconvalescentie. Deze laatste treden pas op aan het eind van de eerste week en in het begin van de tweede week en worden veroorzaakt door de infectieuze myocarditis.

Door het gemakkelijke hanteren van het toxine bij de dierproeven hebben tal van onderzoekers zich aan dit probleem gewijd. Er is al spoedig critiek op het werk van R o m b e r g ontstaan. v. S t e j s k a l heeft aangetoond, dat aortacompressie en buikmassage altijd bloeddrukstijging geven, ook bij een beschadigd hart, zelfs bij een dood dier. Deze onderzoeker achtte de linker artiumdruk een betere maatstaf voor de hartkracht dan de registratie van de arteriedruk alleen. Hij is na zijn dierproeven tot de conclusie gekomen, dat na een toxine-injectie altijd eerst een phase volgt van verhoogde hartactie. Dit uit zich in een tachycardie en bloeddrukstijging. Deze phase duurt bij zijn proefdieren ongeveer 20 minuten.

v. S t e j s k a l is de eerste geweest, die de aandacht op dit prikkelstadium heeft gevestigd. Voordien werd deze phase altijd als latente phase beschouwd. Onder de latente phase verstond men het tijdsbestek van kortere of langere duur, dat begint met de toxine-injectie en eindigt met het optreden van de eerste symptomen van intoxicatie en circulatiestoornis, een tijdsbestek, waarin volgens de oudere onderzoekers (R o m b e r g e.a.) geen enkel symptoom te vinden is.

Na deze phase van vermeerderde hartwerking treedt een stadium in

van verminderde hartactie. Hij beschouwde de hartdood op het hoogtepunt van de infectie dan ook als gevolg van de directe toxische beschadiging van het hart. De vaatverlamming, die ook hij heeft gevonden, is volgens hem van secundair belang.

Later is ook van Amerikaanse zijde critiek uitgeoefend op de theorie van Romberg. Zo hebben Porter en Pratt bij het dierexperiment aangetoond, dat het vasomotorencentrum 11 uren vóór de dood nog intact is. Zelfs vlak na de dood hebben zij nog reactie op zenuwprikkeling kunnen krijgen. v. Kiss en Nieuwenhuysen hebben later aangetoond, dat de vasomotorencentra ook histologisch intact zijn.

2. DE THEORIE VAN DE STOORNIS IN DE PERIPHERE VASOMOTOREN.

Van zuiver klinische zijde kreeg Romberg steun door het werk van Ortner. Zijn onderzoek werd gedaan bij typhuspatienten. De bij deze ziekte zo vaak gevonden dicrotie van de pols en de capillairpols zijn volgens hem een uiting van een verslapping van het arterio-capillaire vaatgebied. Als compensatie voor de verwijding van het periphere vaatgebied zou het hart krachtiger moeten werken. Deze sterkere werking uit zich in een luide tweede aortatoon en een resistente ictus. De aandoening van het periphere vasomotorensysteem zou dus primair zijn, terwijl pas secundair het compensatoir sterker werkende hart het opgeeft.

Daar bij de verslapping van de periphere vaten de tensie lange tijd normaal blijft, moet dit verklaard worden door een contractie van het splanchnicusgebied. Verliest dit gebied zijn vaattonus ook, dan zal de bloeddruk snel dalen. Het sterke contrast tussen de grote lever en de ontbrekende stuwing in de periphere vaten wil hij ook door deze splanchnicusstuwing verklaren.

Ortner kwam dus tot de conclusie, dat de vaatverlamming niet primair centraal wordt veroorzaakt maar peripheer ontstaat. Hij zocht steun voor deze verklaring in de onderzoeken van Wiesel, die bij typhus behalve afwijkingen aan het hart, ook uitgebreide afwijkingen aan de arteriën had gevonden.

Tot de groep van theorieën, die de oorzaak van de circulatiestoornis in de periphere vasomotoren zoekt, behoort ook de theorie van de vagusdegeneratie.

In 1893 beschouwde Veronese de degeneratie van de vagus als primaire oorzaak van de circulatiestoornis. Hiervoor zou het dikwijls samengaan van de hartafwijkingen met neurologische afwijkingen kunnen pleiten. Hoewel deze theorie enkele aanhangers kreeg, hebben later zeer vele onderzoekers aangetoond, dat de vagus zelf niet aangetast is (o.a. Fleming en Kennedy). Ook van Nederlandse zijde kon

worden aangetoond, dat de nervus vagus intact blijft evenals de vaguskernen in het verlengde merg (Nieuwenhuysen).

De vagustheorie is enige tijd later (1914) opnieuw naar voren gebracht door Blacher. Hij deed interessante waarnemingen en maakte op grond hiervan een indeling voor de late hartdood bij diphtherie in een negatieve en een positieve fase. De negatieve fase, die gekenmerkt is door te grote vaguswerking, uit zich in een lage bloeddruk, een langzame pols en tenslotte hartdilatatie. Op het hoogtepunt van de negativiteit zou de zwelling van de lever ontstaan met de bekende symptomen: braken, bleekheid, asthenie en hartpijn. De enige arhythmie, die in deze periode optreedt, is de respiratoire arhythmie.

De positieve fase is gekenmerkt door een vagushypotonie en een sympathicushypertonie. Dit gaat gepaard met stijging van de polsfrequentie en de bloeddruk.

Deze onderzoeker heeft de respiratoire arhythmie en de polsfrequentie onderzocht bij patienten in liggende en staande houding.

Hij vond, dat de symptomen: braken, collaps en epigastrische pijn, die zo vaak een verontrustende indruk bij de diphtherie maken, ook opgewekt kunnen worden door de patient, die in liggende houding deze symptomen niet heeft, te laten staan. Deze symptomen kon hij opheffen door atropine-injecties ($\frac{1}{2}$ —1 mg subcutaan). Hij beschouwde de diphtherische circulatiezwakte dan ook als een verhoogde prikkelbaarheid en snelle vermoeibaarheid van het neuromusculaire cardiale apparaat. Braken en pijn in het hart en ook de geleidingsstoornissen zouden het gevolg zijn van een te grote prikkelbaarheid van het parasymphatische systeem. De hersenanaemie, die in staande houding optreedt, provoceert deze reactie nog. Dit zou de plotselinge collaps verklaren, die bij diphtheriepatientjes optreedt, als ze rustig in een ziekbed zitten te spelen, of wanneer ze zich plotseling oprichten.

III. VERKLARING VAN DE CIRCULATIESTOORNIS BIJ DIPHTHERIE DOOR BIJNIERAANDOENING EN SHOCK.

1. DE THEORIE VAN DE BIJNIERAANDOENING.

Het is geen wonder, dat men bij de diphtherische circulatiestoornis is gaan denken aan een acute bijnierinsufficiëntie. De beide klinische beelden hebben immers zeer veel gemeen; zowel bij de acute bijnieruitval als bij de diphtherische circulatiestoornis vindt men de volgende symptomen: lage temperatuur, lage bloeddruk, moeheid, apathie, miselijkheid, braken, rug- en buikpijn.

Deze theorie van de bijnieraandoening heeft reeds vroegtijdig aanhangers gekregen. De eersten, die de bijnier hebben onderzocht, zijn wel Abramow en Moltschanoff geweest.

Volgens Moltschanoff (1912) neemt de bijnier actief deel aan het diphtherische proces. In het begin toont de bijnierschors een

hyperfunctie: sterke hyperaemie, toename van de lipoidsubstantie. Bij ernstige gevallen leidt deze verhoogde functie zelfs tot uitputting en atrophie van de cellen.

De circulatiestoornis (de vasomotorenverlamming van R o m b e r g), ontstaat volgens hem via de bijnier. Een zeker deel van de diphtheriegevallen, dat gepaard gaat met spierzwakte, bloeddrukval, braken en diarrhoe, kan dus ontstaan als gevolg van een acute bijnierinsufficiëntie.

Verder bouwend op deze theorie stelt deze onderzoeker voor de circulatiestoornis te behandelen met adrenaline. Dit product van het bijniermerg prikkelt volgens hem tevens de schors. Over bijnierschorspreparaten heeft men toen nog niet de beschikking gehad, zodat van een substitutietherapie nog geen sprake kon zijn.

A b r a m o w heeft eveneens histologische afwijkingen gevonden in de bijnier. Volgens hem is in hoofdzaak het bijniermerg aangetast. Na een periode van hyperfunctie volgt een periode van uitputting van het merg. Hierdoor zou adrenaline-gebrek ontstaan, dat tot vasomotorenstoornis en bloeddrukval zou leiden.

De theorie van de bijnierinsufficiëntie heeft niet zo lang geleden opnieuw aanhangers gekregen. B a m b e r g e r en W e n d t hebben in 1935 nog eens de aandacht gevestigd op de gelijkenis van het klinische beeld van de circulatiestoornis bij diphtherie en de acute uitval van de bijnierschors. Daar men ondertussen de beschikking heeft gekregen over bijnierschorspreparaten, is men intensieve pogingen gaan doen om de circulatiestoornis gunstig te beïnvloeden met deze preparaten.

Het succes van deze behandeling is niet overtuigend (H e r b r a n d). Het is tevens gebleken, dat de bijnier het vitamine C-rijkste orgaan is en dat dit vitamine C-gehalte belangrijk daalt bij diphtherie (L o t z e en T h a d d e a). Op grond hiervan is men de therapie met bijnierschors hormonen met succes gaan combineren met een grote dosis vitamine C, (B a m b e r g e r en Z e l l; B e r n h a r d t; M e s s e r; O t t o).

B e r g e r daarentegen heeft met deze therapie bij het proefdier in het geheel geen succes geoogst. W e r n e r; D i e c k h o f f en S c h ü l e r hebben evenmin invloed van deze preparaten op het diphtherische proces kunnen aantonen. Volgens hen wordt alleen de haemorrhagische diathese gunstig beïnvloed.

Ook de ervaringen in Nederland zijn weinig hoopgevend. H a n s e n - Y m k e r heeft een proef gedaan met het synthetische bijnierpreparaat doca, desoxycorticosteronacetaat, maar heeft evenmin succes gehad.

Ook H e r d e r s c h e e ziet geen effect van het doca en vitamine C, terwijl de J o n g h met cortine en vitamine C evenmin resultaat heeft gehad.

Onze eigen ervaringen met deze preparaten zijn niet groot; voor zover ze gebruikt zijn, hebben we nooit enig overtuigend resultaat gezien.

Niet alleen het klinische beeld van de acute bijnierinsufficiëntie toont overeenkomst met de circulatiestoornis bij diphtherie, ook de biochemie van beide toestanden toont punten van overeenkomst.

Bamberger en Never hebben aangetoond, dat tijdens het diphtherische proces het ureum- en het reststikstofgehalte van het bloed stijgen, terwijl het chloorgehalte van bloed en urine laag is. Tevens hebben Mac Lean, Nitschke en Krätschell aangetoond, dat in het begin van de ziekte het natriumgehalte van het serum een daling laat zien, terwijl het kaliumgehalte daarentegen een lichte stijging toont.

Deze uitkomsten lijken een steun voor de theorie van de bijnierinsufficiëntie.

Er zijn echter ook belangrijke verschillen tussen de beide toestanden.

Bij de ziekte van Addison vinden we lage natrium- en chloorwaarden in het bloed, hetgeen ontstaat door een verhoogde uitscheiding van deze stoffen via de urine.

Bij de diphtherie daarentegen ontstaat een retentie van NaCl in het weefsel. Dit zou blijken uit het feit, dat het natrium- en het chloorgehalte, zowel van het bloed als van de urine laag is (Dieckhoff).

Vinden we bij de ziekte van Addison meestal lage bloedsuikers, bij de zware diphtherie zijn de nuchtere bloedsuikerwaarden dikwijls verhoogd; bij glucosebelasting kan een typische diabetische curve ontstaan (Mac Lean; Bamberger, Never; Oelkers; Begg; Elkeles, Heimann).

Bij de ziekte van Addison daarentegen vinden we een vlakke belastingscurve, terwijl er een secundaire neiging tot hypoglycaemie bestaat (Soffer).

Sommige onderzoekers willen een verband zien tussen de ernst van de diphtherie en de graad van afwijking in de glucosebelastingscurve. Zij hebben hieraan zelfs een prognostische betekenis willen toekennen (Begg). Deze afwijkingen in de glucosebelastingscurve zijn echter niet typisch voor diphtherie; ook bij andere infectieziekten worden dezelfde afwijkingen gevonden (Schmidt, Eastland, Buns; Williams en Dick). Steeds ziet men deze afwijkingen teruggaan als het infect geneest.

2. DE SHOCK-THEORIE, ALS VERKLARING VOOR DE CIRCULATIESTOORNIS BIJ DIPHTHERIE.

In de laatste jaren, nu het shock-syndroom meer bekendheid heeft gekregen, is men in dit syndroom de verklaring gaan zoeken voor de circulatiestoornis bij diphtherie.

Het shock-syndroom is vooral door het werk van angelsaksische onderzoekers algemeen bekend geworden.

Moon geeft er de volgende definitie van:

„Shock is a disturbance of fluid balance resulting in a peripheral cir-

„culatory deficiency which is manifested by a decreased volume of „blood, reduced volume flow, hemoconcentration and by renal functional „deficiency”.

Straub vindt de definitie van Moon onvolledig en heeft een toevoeging gemaakt, zodat zijn definitie luidt:

„Shock is een stoornis in de bloedsomloop, noch van cardiale, noch van vasomotorische oorsprong, gekenmerkt door verminderd bloedvolumen, door vermindering van het minutenvolumen van het hart en door indikking van het bloed, welke stoornis optreedt als plotselinge verandering in de lichamelijke toestand en dan verder het beloop van het proces bepaalt”.

Met deze toevoeging wil hij wijzen op de complicaties van de shock, die als zelfstandige ziekte het lot van de patient kunnen bepalen; hierdoor kan de primaire ziekte zelfs gemasqueerd worden.

Het kan ontstaan, na trauma, chirurgische ingrepen, infecties, intoxicaties, verbrandingen, enz.

Het klinische beeld is in het kort als volgt:

De patient gaat koud en klam aanvoelen, de pols wordt kleiner en frequenter, de bloeddruk gaat tenslotte dalen, de lichaamstemperatuur is laag, de veneuse druk is laag. Door de doorlaatbaarheid van het endotheel kan het albumengehalte van het serum afnemen.

De patient toont direct of enige tijd na de inwerking van de schadelijke prikkel een toename van het haemoglobinegehalte, wijzend op een begin van haemoconcentratie.

De vochtbalans tussen capillair- en weefselvocht wordt beheerst door het endotheel. Het intacte endotheel is in staat het verschil in eiwitgehalte tussen plasma en weefselvocht in stand te houden.

Wordt bij de shock het endotheel beschadigd, dan wordt de permeabiliteit ervan verhoogd en de plasma-eiwitten zullen uit het vat kunnen treden, met als gevolg haemoconcentratie; tevens zal er een nivellering plaatsvinden van het verschil in anion- en kationgehalte van cel- en weefselvocht. Het kalium treedt uit de lichaamscellen en komt in het bloed, terwijl het natrium en chloor uit het bloed in de cellen zou dringen. (Moon).

De chemische veranderingen van het bloed lijken zeer veel op die, welke bij de Addison-crise worden gevonden. Het kalium- en ureumgehalte stijgen, het natriumgehalte daalt, evenals het chloorgehalte.

Het diphtherietoxine is volgens deze opvatting een typisch endotheel gif. De capillairwand wordt direct door het toxine beschadigd en doorlaatbaar.

Door de beschadigde vaatwanden zullen de gaswisseling en de uitwisseling van stofwisselingsproducten sterk lijden, zodat de organen door een soort inwendige verstikking zullen degenereren. Alle orgaanafwijkingen moeten als secundair beschouwd worden.

De oorzaak van de diphtherische circulatiestoornis wordt volgens de shock-theorie dus gezocht in de primaire beschadiging van het endotheel van de vaatwand. De hartaandoening moet als secundair aan deze vaatwandverandering beschouwd worden. De acute shocktoestand b.v. na trauma of operatie, een toestand, die snel lethaal verloopt (binnen 24 uren) of door therapie snel geneest, is over het algemeen meer bekend dan de meer slepende vorm van shock.

Bij infectieziekten ontstaat dikwijls deze *sublethale shock*. Hieronder wordt verstaan die vorm van shock, die niet direct tot de dood leidt, maar waar de endotheelbeschadiging van die aard is, dat de dood niet direct, maar toch na enige dagen optreedt.

Het is vooral bij deze vorm van shock, dat de secundaire orgaanveranderingen op de voorgrond treden.

Hierbij zullen organen als het hart, de nieren en de lever het zwaarste getroffen worden. Waarom het bij de diphtherie vooral het hart is, dat dan getroffen wordt, vereist nadere verklaring.

Uit de kliniek van de diphtherie zijn langzamerhand vele onderzoeken naar voren gekomen, die de shock-theorie van de circulatiestoornis kunnen ondersteunen. H e n d e r s o n heeft reeds in 1910 bewezen op het feit, dat bij een toxische shock het beeld beheerst wordt door het „venopressor“-mechanisme en niet door het hart.

In 1921 is het H a r d i n g, die de aandacht vestigt op de gelijkenis van de toxische diphtherie met de wond-shock. Uit zijn dierexperiment is gebleken, dat de circulatiestoornis bij acute infectieziekten ontstaat door oligaeemie.

Volgens deze onderzoeker ontstaat dit zowel quantitatief door de verhoogde permeabiliteit van de vaatwanden, als distributief door vaatrelaxatie en capillair stasis. De afname van het minutenvolumen van het hart en de verminderde veneuse terugvloed zijn hier een onmiddellijk gevolg van.

Duidelijk werd aangetoond, dat zowel bij de dierproef als bij de pathologie van de mens, haemoconcentratie optreedt als gevolg van vermindering van de hoeveelheid bloedplasma.

Myocardaandoening en rhytmestoornissen van het hart zouden eveneens een gevolg zijn van het verminderde minutenvolumen.

Het is niet bekend tot op welke hoogte de myocard-degeneratie een direct gevolg is van toxinewerking en tot op welke hoogte deze afwijking afhankelijk is van een verminderde stofwisseling door onvolgende circulatie.

H a r d i n g komt tot de conclusie, dat het shocksyndroom, dat ontstaat in de eerste 10 ziektedagen, leidt tot de z.g. vroege hartdood. Als therapie raadt hij bloedtransfusie aan.

Vele onderzoekers vermelden succes met deze bloedtransfusitherapie

(Behr en Seckel); anderen zien hierdoor totaal geen verandering in de mortaliteit ontstaan (o.a. Nota).

De opvatting, dat de circulatiestoornis bij diphtherie, vooral de vroegtijdige, verklaard kan worden door het shock-syndroom, vindt steun in tal van *klinische symptomen*.

Dit symptomencomplex, dat bij de genezende diphtherie zo dikwijls een slechte prognose doet stellen, is algemeen bekend, en bestaat in het kort uit de volgende kenmerken:

het vrij plotselinge optreden van buikpijn en braken, terwijl de patient koud aanvoelt, een bleek en cyanotisch uiterlijk heeft, onrustig of in tegenstelling hiermede juist zeer apathisch is. De pols is bijna niet te voelen en de bloeddruk zeer laag en nauwelijks te meten. De periphere venae zijn gecollabeerd, waardoor het practisch onmogelijk is een venapunctie te verrichten.

Ook het verloop van de *bloeddruk* bij diphtherie kan pleiten voor de shock-theorie. Bij beide ziektebeelden kan de bloeddruk in het begin zelfs even stijgen, om pas vlak voor de dood sterk te dalen (v. Kiss; Moon; Brockington).

De bloeddrukdaling is bij diphtherie geen vroeg symptoom, zoals J. H. Friedemann oorspronkelijk dacht. Deze daling treedt pas op na een latente periode van 7—9 dagen (Brockington).

Dit tijdelijk op normaal peil blijven van de bloeddruk kan door een compensatie-mechanisme verklaard worden. Dit mechanisme werkt via het autonome zenuwstelsel, waardoor een periphere vasoconstrictie optreedt.

Tegen de shocktherapie zou kunnen pleiten de vondst van v. Kiss, dat de bloeddrukdaling altijd voorafgegaan wordt door electrocardiographische afwijkingen. Hierdoor wordt inderdaad de indruk gewekt, dat de myocardbeschadiging de oorzaak is van de bloeddrukdaling.

Een andere overeenkomst in de klinische beelden van diphtherie en shock wordt gevormd door de afwijkingen in de *mineraalstofwisseling*.

Wij vinden dezelfde veranderingen in de bloedchemie n.l.: daling van het natrium- en chloorgehalte en stijging van het kalium-, het ureum- en het reststikstofgehalte van het bloed.

Bij shock is dit uitvoerig beschreven door Moon.

Bij de diphtherie hebben Bamberger en Never; Dieckhoff; Mac Lean; Nitschke en Kratschell deze veranderingen beschreven.

De haemoconcentratie is reeds in 1921 door Harding aangetoond.

Ook de *nierafwijkingen*, die zich uiten in oligurie, albuminurie, een sediment met erythrocyten en leucocyten en een gelijktijdig aanwezige uraemie worden bij beide ziektebeelden aangetroffen.

De onderzoeken over het *minutenvolumen* bij diphtherie zijn nog niet gelijklopend. Harding; Witt, Lindner en Katz zijn tot de conclusie gekomen, dat het minutenvolumen sterk afneemt bij diphtherie. Plum heeft geen verandering in het minutenvolumen gevonden, wel een daling van de huidtemperatuur en een verminderde circulatie in de huidcapillairen.

Er zijn slechts weinig gegevens bekend over de *veneuze druk* bij diphtherie. Enkele onderzoekers vermelden slechts terloops de aanwezigheid van gestuwde halsaders, zij beschouwen dat meestal als gevolg van de door hen aangenomen cardiale oorsprong van de hartdood. De veneuze druk hebben zij echter nooit gemeten. Een systematisch onderzoek bij patienten heeft dus nooit plaats gevonden. De gegevens, die hierover in de literatuur te vinden zijn, hebben in hoofdzaak betrekking op het dierexperiment.

Indien inderdaad de diphtherische circulatiestoornis op een shocktoestand berust, is het te verwachten, dat de veneuze druk laag tot normaal zal zijn.

Eckhardt heeft in de dierproef bij acute diphtherie-intoxicatie een stijging van de veneuze druk met 2—3 cm water gevonden.

Witt, Lindner en Katz daarentegen hebben bij hun proeven een daling van de veneuze druk kunnen aantonen.

Door de Duitse onderzoekers is het shockprobleem meer van pathologisch-anatomische zijde gezien. Eppinger; Rössle; Kaunitz; Kaunitz, Schöber hebben het begrip „sereuse ontsteking” ingevoerd. Het wezen van deze sereuse ontsteking is — evenals bij het shocksyndroom — gelegen in de capillairbeschadiging, met als gevolg een stoornis in de gerichte permeabiliteit van de capillairwand, waardoor de bloedeiwitten uit de bloedvaten treden en in de interstitiële ruimte terecht komen. Zo ontstaat volgens hen een dissociatie van de parenchymcellen. De weefselcellen zullen ten gevolge van de slechte zuurstofvoorziening door een soort inwendige verstikking degenereren.

Ook bij de sereuse ontsteking toont de mineraalstofwisseling dezelfde afwijking, die we reeds besproken hebben bij de shock. De beschadigde cellen zouden kalium verliezen en natrium en chloor opnemen (de transmineralisatie van Kaunitz).

Deze NaCl-opname van de cellen zou tot gevolg hebben, dat de cellen tevens water opnemen en gaan zwellen. Een bepaalde vorm van degeneratie van de cellen, de z.g. „troebele zwelling” zou door dit proces te verklaren zijn.

De celbeschadiging kan niet alleen tot de troebele zwelling, maar zelfs tot necrose van de cellen leiden.

Histologisch hebben deze onderzoekers behalve de genoemde parenchym-beschadiging, ook een verbreding van de intercellulaire ruimte en

een verdikking en verscheuring van de capillairwand als typisch beschreven. Deze typische sereuse ontsteking ontstaat volgens hen o.a. bij diphtherie.

Niet alleen het hart, maar ook de andere organen worden bij deze ziekte aangedaan (zie Z i n c k over leverafwijkingen bij diphtherie).

Deze theorie heeft steun gekregen door het onderzoek van G ü n t h e r. Hij heeft een pathologisch-anatomisch onderzoek verricht van de lever, het hart en de nieren bij diphtherie.

Hij heeft de volgende indeling gegeven:

1. *de vroege doodsgevallen.*

a. *het bloedingstype*, waarbij de dood optreedt op de 2e, 3e of 5e ziektedag. Dit type wordt, zoals de naam reeds aangeeft, gekenmerkt door het optreden van bloedingen in de neus, tonsillen, huid, sereuse vliezen en organen.

Tevens is voor dit type kenmerkend een oedeem en parenchymtroebeling van het hart, de lever en de nieren.

b. *het vervettingstype*, waarbij de dood op de 5e dag optreedt. Dit type wordt gekenmerkt door het optreden van diffuse vervetting in het hart, de lever en de nieren. Het oedeem staat hier minder op de voorgrond, wel is er een sterke bloedovervulling aanwezig.

2. *de late doodsgevallen.*

De dood treedt bij zijn gevallen op van de 14e tot de 19e dag. Klinisch en anatomisch staan de hartafwijkingen op de voorgrond. In alle organen wordt een sterke bloedovervulling gevonden.

Microscopisch heeft hij in alle gevallen in principe dezelfde afwijkingen kunnen aantonen.

Voor al bij de vroege doodsgevallen vindt hij afwijkingen, die uiting zijn van een bloedstroomverlangzaming, n.l. bloedvatovervulling, vaatwandnecrose, intra- en extra-vasculaire erythrocyten, interstitieel oedeem en parenchymdegeneratie. Deze sereuse ontsteking is volgens hem ontstaan door een geprotaheerde collaps.

De late doodsgevallen wil hij niet alleen aan een cardiale insufficiëntie toeschrijven, maar voor een deel toch nog op rekening schuiven van een recidiverende collaps. Volgens hem gaat het ook hier in principe om de gevolgen van een bloedstroomverlangzaming (peristase).

Hierdoor ontstaan vaatveranderingen, sereuse- en cellige ontsteking en parenchymdegeneratie tot zelfs infarctvorming toe.

De verschillen in de terminologie werken verwarrend en remmend op het onderzoek. De begrippen *sereuse ontsteking* en *shock* zijn in wezen identiek, het eerste begrip stamt van de patholoog-anatoom, het tweede van de klinicus.

De basis voor beide begrippen wordt gevormd door de vaat-

veranderingen: vasodilatatie, verlangzaming van de bloedstroom, vaatwandnecrose en abnormale doorlaatbaarheid.

Van Nederlandse zijde heeft van Slooten in zijn dissertatie gewezen op de uitgebreide afwijkingen, die bij diphtherie in alle organen kunnen ontstaan.

Hij wijst evenals Günther op de ernstige vaatveranderingen, die vooral in de kleinere vaten worden gevonden en beschouwt deze afwijkingen eveneens als de oorzaak van de parenchymlaesies.

Door hem wordt nog eens de aandacht gevestigd op het begrip „detailshock”. Hieronder verstaat men het optreden van de voor shock typische afwijkingen in één of enkele organen, zonder dat het volledige klinische shockbeeld tot ontwikkeling komt. De organen blijken er dus ieder een verschillende graad van gevoeligheid voor te bezitten. Door dit verschil in gevoeligheid zouden ook de bij diphtherie zo sterk op de voorgrond tredende afwijkingen aan het hart te verklaren zijn.

Het is wel merkwaardig, dat de vaatveranderingen pas sedert korte tijd onder de aandacht van de onderzoekers zijn gevallen (Günther; van Slooten). Tot dusver waren het in hoofdzaak de veranderingen aan het parenchym en het interstitiële weefsel, die in het centrum van de belangstelling stonden. De aanhangers van de toxische myocarditis-theorie hebben hierin vooral steun voor hun opvatting gevonden.

Het vinden van vaatveranderingen bij diphtherie is zeker niet nieuw. Hesse heeft hen reeds in 1893 gevonden. De afwijkingen in de hartspiervezel hebben hem het meest geïmponeerd, niettegenstaande ze niet constant zijn. Als enige constante afwijking beschreef hij de vaatwandveranderingen.

Scagliosi heeft reeds in 1896 de parenchym-afwijkingen toegeschreven aan primaire vaatveranderingen. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het hart van aan diphtherie overleden patienten vond hij bijzonder sterk gestuwde bloedvaten. De vaatwand was sterk veranderd: de intima was kernrijk en gezwollen, de media was gehomogeniseerd en gehyaliniseerd en de adventitia toonde enkele rondcellige infiltraties.

Ook Friedemann neemt aan, dat het diphtherietoxine een primair vaatgif is, terwijl hij de orgaanafwijkingen als secundair beschouwt.

De genoemde vaatveranderingen (Hesse; Scagliosi; Friedemann; Günther; van Slooten) kunnen alle als een bevestiging van de shocktheorie van de diphtherische circulatiestoornis beschouwd worden.

In de laatste tijd is er een interessante aanvulling op deze shocktheorie gekomen. Selye heeft namelijk verband gelegd tussen het shocksyndroom en de bijnier.

Daar zijn theorie van belang zal blijken te zijn voor de verklaring

van de circulatiestoornis bij diphtherie, zullen we de hoofdpunten ervan naar voren brengen. Selye ziet het shock-syndroom als een onderdeel van het door hem geponeerde „adaptatiesyndroom”. Hieronder verstaat hij de som van alle niet specifieke en algemene reacties van het organisme, die als gevolg van een schadelijke prikkel verschijnen. De schadelijke prikkel kan zeer verschillend van aard zijn (trauma, koude, acute infecties enz. en ook het diphtherietoxine), de adaptatiereactie is echter steeds dezelfde.

Selye onderscheidt in het adaptatiesyndroom drie stadia:

1. het alarmstadium,
2. het stadium van resistentie,
3. het stadium van uitputting.

In het *alarmstadium* reageert het lichaam passief op de schadelijke prikkel door de ontwikkeling van het shocksyndroom (mogelijk via een histamine-achtige substantie). Het lichaam beschikt over een afweer-mechanisme (contra-shock) om deze dreigende toestand het hoofd te kunnen bieden. Dit afweer-mechanisme grijpt aan in de hypophyse, die daarop reageert met de productie van het corticotroop-hormoon.

Het gevolg hiervan is, dat de bijnierschors gaat hypertrophieren en corticosteroïde hormonen gaat produceren.

Tijdens de alarmphase ontstaat niet alleen een prikkeling van de bijnierschors, maar — waarschijnlijk langs nerveuze weg — tevens van het bijniemerg. Het gevolg van deze bijniemergprikkeling is een sterke productie van adrenaline. Deze verhoogde adrenalineproductie uit zich in verschillende symptomen. De reeds eerder vermelde tijdelijke hyperglycaemie bij acute infectieziekten zou daarmee te verklaren zijn.

Een ander symptoom van verhoogde adrenaline-werking is de bloeddrukverandering. Deze vertoont een stijging in de alarmphase. Mogelijk kunnen we de op deze stijging volgende daling door het uitputtingsstadium verklaren. Op deze bloeddrukdaling kan een terugkeer tot het normale niveau volgen, soms zelfs een stijging boven de norm.

Het lichaam reageert op de verhoogde productie van bijnierschors-hormonen met een verhoogde weerstand ten opzichte van de specifieke prikkel. Selye noemt dit het *resistentiestadium*. In dit stadium ontstaat een tendens tot hypertensie.

Interessant is de uitbreiding, die Dougherty en White aan deze theorie geven, door aan te tonen, dat op de productie van corticosteroïde hormonen door de bijnierschors een thymus- en lymphklierinvolutie met een lymphopenie volgt.

Deze lymphopenie zou ontstaan door een afbraak van lymphocyten. Bij deze afbraak blijkt een bepaalde fractie van de bloedeiwitten vrij te komen en wel speciaal de globulinefractie. Deze fractie bevat de antilichamen, die op hun beurt de schadelijke prikkel (in ons geval het diphtherietoxine) kunnen neutraliseren.

Op het resistentiestadium volgt het *uitputtingsstadium*, waarin de verkregen resistentie ten opzichte van een specifieke prikkel weer verloren gaat.

We hebben dus gezien, dat de bijnierschors in het alarmstadium bijnierschors hormonen gaat produceren. Van deze hormonen blijken het vooral de oxysteroiden te zijn, die werkzaam zijn bij het afweermecanisme; het desoxycorticosteron, het doca, werkt niet. Theoretisch zou dus bij diphtherie ook alleen de oxysteroiden met succes te gebruiken zijn, terwijl van het doca dus niets valt te verwachten. De zuivere oxysteroiden staan ons thans nog niet ter beschikking; we zouden wel met een zo volledig mogelijk extract van de bijnierschors kunnen werken (o.a. cortine). Het succes hiervan wordt in de praktijk zeer verschillend beoordeeld. Het is trouwens zeer twijfelachtig of deze preparaten veel zullen helpen, want alleen in de shocktoestand bestaat er een tekort aan bijnierschors hormonen. In de contra-shockphase ontstaat een overproductie van deze hormonen, zodat een toediening ervan geen zin heeft. In deze contra-shockphase is de productie van deze hormonen zelfs zo sterk, dat overdoseringsverschijnselen kunnen ontstaan. De toediening zal dus alleen nut hebben ter overbrugging van de zo gevaarlijke eerste uren (*Gaarenstroom*).

Selye heeft dus gewezen op het feit, dat de bijnier in het lichaam een actieve rol speelt in het afweermecanisme voor schadelijke prikkels. Tijdens de alarmphase ontstaat een hypertrophie van de bijnierschors met een verlies van de lipoidkorrels en een terugkeer er van tijdens de volgende stadia.

Naar voren gebracht dient te worden, dat Selye niet de eerste is, die hierop heeft gewezen. Zoals we reeds eerder hebben gezien, heeft Abramow in 1912 op de uitputting van het bijniermerg gewezen, terwijl Moltschanoff in hetzelfde jaar reeds de aandacht vestigde op de actieve rol, die de bijnier bij diphtherie speelt. Deze onderzoeker heeft toen reeds de verhoogde functie van de bijnier gevonden, die bij ernstige graden van diphtherie tot uitputting en atrophie van dit orgaan leidt.

Zo zouden we dus, met enige wijzigingen, de theorie van de bijnierschorsinsufficiëntie en de shocktheorie samen kunnen voegen tot één opvatting, n.l. die van de *algemene adaptatie-reactie*.

Van de kant van het experimentele shock-onderzoek kunnen we nog een steun voor deze opvatting krijgen door het onderzoek van Wiggers. Hij toont aan, dat bij de experimentele shock door kortdurende verbloeding (20—30 min.) een hypotensie ontstaat, die reversibel is door bloedtransfusie. Laat hij de verbloeding 105—115 minuten bestaan, dan blijkt de shock slechts tijdelijk reversibel, door reïnfusie. Hierna

ontstaat de „post-infusionshock” met een normaal bloedvolumen (normo-volemic shock). Dit ontstaat volgens hem door secundaire myocardlaesie.

Het electrocardiogram toont tijdens deze proeven een depressie van ST II en III, die ons bij de diphtherie ook zo bekend is.

Al deze waarnemingen bevestigen de proeven, die Brodie reeds in 1899 en Mac Callum in 1914 deden.

Brodie heeft reeds aangenomen, dat het diphtherietoxine een directe werking op de vaatwand uitoefent. De bloeddrukdaling ontstaat door een relaxatie van de bloedvaten.

Mac Callum heeft aangetoond, dat het hart bij de intoxicatieproeven op dieren in eerste instantie normaal blijft. De harten van de dieren, die overleden na injectie van diphtherietoxine, konden nog verscheidene uren in een perfusie-apparaat doorkloppen.

Het is echter gebleken, dat de diphtherieharten in het perfusie-apparaat zwakker kloppen dan de normale, terwijl ze sneller in fibrillatie overgaan.

HOOFDSTUK II

DE SAMENSTELLING VAN HET MATERIAAL

De gegevens der patienten, waaruit dit studiemateriaal verzameld is, zijn in hoofdzaak afkomstig uit de infectie-afdeling van het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam.

De infectie-afdeling van het Zuider Ziekenhuis was aanvankelijk heel klein. In het begin van de diphtherie-epidemie beschikten we slechts over 9 boxen ter isolatie van onze patienten. Op het hoogtepunt van de epidemie werd deze afdeling uitgebreid met 2 zaaltjes van ieder vier bedden, waardoor het totaal aantal voor diphtherie beschikbare bedden op 17 werd gebracht.

In deze afdeling werden alle diphtheriepatienten verpleegd, die in het ziekenhuis werden opgenomen; zowel kinderen als volwassenen hebben we zodoende behandeld.

Het onderzoek strekt zich uit over een periode van vijf jaar, van 1942 tot en met 1946. De eerste jaren vielen dus midden in de ergste oorlogsjaren. De gevolgen van deze tijd op het onderzoek zijn dikwijls zeer groot geweest; afgezien van de geestelijke druk, waaronder we leefden en de zeer slechte voedingstoestand, waarin we verkeerden, was het vooral gebrek aan fotomateriaal en zelfs gebrek aan serum, waarmede we te kampen hadden.

We hebben de prognose van diphtherie door de gedwongen kleine dosering (6.000 E per patient) overigens niet slechter zien worden dan met de hoge dosering (100 — 200.000 E per patient).

Door bijzondere omstandigheden is het niet mogelijk geweest om regelmatig obductie te verrichten bij onze diphtheriepatienten. Een systematisch pathologisch-anatomisch onderzoek is hierdoor niet gedaan.

In 1939 en 1940 werden in het geheel geen diphtheriepatienten opgenomen. De eerste toeloop van diphtheriepatienten bemerkten wij in 1941 (18 gevallen); in 1942 steeg het aantal tot 74. Deze toename van diphtheriegevallen komt geheel overeen met de statistiek uit de dissertatie van Hoogendoorn.

Ook hier zien we voor Zuid-Holland de eerste toename van ziektegevallen in 1941 met een sterke stijging in 1942.

Voor een statistische bewerking leent ons materiaal zich in het geheel niet. In Rotterdam was slechts een beperkte ziekenhuis-ruimte voor diphtherie aanwezig, zodat de indicaties tot opname waren:

1. levensgevaar, waaronder vielen:
 - a. de circulatiestoornis;
 - b. de larynxstenose, waarvoor een tracheotomie noodzakelijk kon worden;

2. zeer slechte sociale omstandigheden, waardoor isolatie van de patient onmogelijk was.

Een goed inzicht over mortaliteit en lethaliteit kunnen we uit ons ziekenhuis-materiaal dus zeker niet krijgen. Als gevolg van de genoemde indicatie-stelling voor de opname zagen we practisch alleen de zeer ernstige larynxdiphtherie en de z.g. toxische vormen van diphtherie.

De indruk, die we als ziekenhuis-arts van de diphtherie-epidemie kregen, was wel een zeer sombere; tientallen patienten zagen we overlijden.

Het was voor ons dan ook min of meer een verrassing te horen, dat — hoewel de morbiditeit over het gehele land in de oorlogsjaren sterk toenam — de lethaliteit echter zeer weinig veranderde (Hoogendoorn).

Was het materiaal dus niet geschikt om enige indruk over de morbiditeit en lethaliteit te krijgen, zeer geschikt was het daarentegen om een speciale studie te maken van de larynxstenosen en de circulatiestoornis bij diphtherie.

Met dit laatste probleem hebben wij ons in hoofdzaak bezig gehouden.

Aanvankelijk is getracht door het electrocardiographisch onderzoek een beter inzicht te krijgen in de circulatiestoornis. Later bleek, dat we met deze methode van onderzoek tenslotte op een dwaalspoor geraakten, omdat de electrocardiographie ons slechts een zeer éénzijdige inlichting geeft over de circulatiestoornis. Een bepaalde afwijking van het electrocardiogram b.v. de depressie van het ST-segment, zegt nog totaal niets over de functie van het hart. Daartoe is niet alleen de electrocardiographie nodig, maar tevens het onderzoek van bloeddruk en veneuse druk en het chemisch bloed- en urineonderzoek.

Daar het onderzoek van het materiaal uit het Zuider Ziekenhuis toen reeds afgesloten was, is getracht dit aanvullende onderzoek te verrichten bij patienten uit de infectie-afdeling van het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen. Het betreft hier 11 patienten, alle volwassenen.

Daar het Zuider Ziekenhuis-materiaal één afgerond geheel vormt, is dit bewerkt, waarbij gelet is op de leeftijd, de mortaliteit (Ziekenhuis-mortaliteit) en de oorzaak van de dood. Speciale aandacht is daarbij besteed aan het tijdstip van de z.g. „hartdood”, waaronder de dood aan circulatiestoornis bij diphtherie verstaan wordt. De indeling in een vroege en een late hartdood, die we in de literatuur steeds tegenkomen, zullen we trachten te preciseren.

Allereerst zullen we een overzicht van het materiaal geven. Het totale aantal diphtheriepatienten, opgenomen in het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam van 1942 tot en met 1946 bedraagt 561; 120 hiervan zijn overleden. De mortaliteit is dus 21,4 %. (Zie tabel I.)

Als we de verdeling over de beide geslachten nagaan, blijkt er geen duidelijke voorkeur voor een bepaald geslacht te zijn. Van de 561 pa-

tienten zijn 284 (50,6 %) van het manlijke en 277 (49,4 %) van het vrouwlijke geslacht. Ook de mortaliteit is voor beide geslachten practisch gelijk, n.l. voor het manlijke 22,5 % en voor het vrouwlijke 20,2 %. Ook deze gegevens komen overeen met de door Hoogendoorn gevonden getallen.

In 72,1 % van onze gevallen behoorden de patienten tot de leeftijdsgroep 0—10 jaar. In de kliniek imponeert de diphtherie dus nog steeds als een echte kinderziekte. Uit de statistiek van Hoogendoorn blijkt echter, dat er in de laatste tijd een daling van dit percentage optreedt. Volgens zijn gegevens vielen in de jaren 1940—1946 42,5 % van de patienten in deze leeftijdsgroep. Dit verschil met ons getal wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door de indicaties tot opname (zie blz. 22), die voor het Zuider Ziekenhuis toen golden. Speciaal wordt hier bedoeld op de larynx-stenose, die bij het kleine kind zoveel meer gezien wordt dan bij de volwassene. Uit tabel I blijkt tevens, dat meer dan de helft (58,4 %) van de patienten onder de leeftijdsgroep van 0—5 jaar valt.

De klinische mortaliteit blijkt bij de verschillende leeftijdsgroepen slechts weinig te verschillen; alleen de groep boven 30 jaar wijkt af van het gemiddelde (21,4 %) met een mortaliteit van 28 %.

TABEL I.

*Indeling naar leeftijdsgroep en geslacht,
met berekening van de mortaliteit.*

	Aantal	% v.h. totaal	over- leden	mortali- teit	manlijk aant.	geslacht overl.	vrouwlijk aant.	geslacht overl.
0—5 jaar	328	58.4	70	21.3%	184	39	144	31
6—10 „	77	13.7	14	18.1%	40	6	37	8
11—15 „	55	9.8	13	23.6%	29	8	26	5
16—20 „	38	6.8	7	18.4%	12	3	26	4
21—30 „	38	6.8	9	23.7%	9	2	29	7
boven 30 „	25	4.5	7	28%	10	6	15	1
Totaal	561		120	21.4%	284 (50.6%)	64 (22.5%)	277 (49.4%)	56 (20.2%)

De patienten zijn in de tabellen steeds ingedeeld in leeftijdsgroepen. Tot het 20ste jaar omvat zo'n leeftijdsgroep steeds 5 jaren.

Daar het aantal patienten boven 20 jaar veel kleiner is dan er onder, zijn de groepen 20—25 j. en 26—30 j. samengevoegd tot één groep van 20—30 jaar. De patienten boven de 30 jaar zijn eveneens om dezelfde reden tot één groep verenigd.

We zullen nu overgaan tot het onderzoek van de doodsoorzaak van onze patienten.

De volgende oorzaken van de dood werden gevonden:

1. de hartdood;
2. afdalende diphtherie;
3. dood tengevolge van tracheotomie;
4. dood tengevolge van ademhalingsverlamming;
5. verslikdood;
6. longcomplicaties.

Deze gegevens zijn verwerkt in Tabel II.

Hieruit blijkt, dat de z.g. hartdood de voornaamste oorzaak van overlijden is (61,6 %). De circulatiestoornis speelt bij de diphtherie dus wel een zeer belangrijke rol.

De larynxdiphtherie, waarvoor een tracheotomie noodzakelijk is, heeft ook veel sterfgevallen tengevolge (23,3 %). Dit gevaar treft in hoofdzaak de jongste leeftijdsgroep.

TABEL II.

Indeling van het aantal overleden patienten naar leeftijd en oorzaak van overlijden.

	aantal overl.	Hart- dood	afda- len- de vorm	Tracheo- tomie	Verlam- ming	Verlik- dood	Long- complic.
0—5 jaar	70	34	7	22	1	2	4
6—10 „	14	11		3			
11—15 „	13	12		1			
16—20 „	7	5		2			
21—30 „	9	7	1		1		
boven 30 „	7	5			1	1	
Totaal	120	74 (61,6%)	8 (6,7%)	28 (23,3%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	4 (3,3%)

Tevens wordt nog gevonden een mortaliteit van 6,7 % voor de afdalende diphtherie, van 2,5 % voor de ademhalingsverlamming, van 2,5 % voor de verslikdood en van 3,3 % voor de longcomplicaties. De longcomplicaties zijn ten dele door verslikken ontstaan.

Beschouwen we nog eens het aandeel, dat de z.g. „hartdood” heeft aan de sterfgevallen bij de verschillende leeftijdsgroepen, dan blijkt er een opvallend verschil te bestaan tussen de leeftijdsgroep van 0—5 jaar en de andere groepen.

Voor de leeftijdsgroep van 0—5 jaar is het percentage 48,5 %, voor de andere groepen bedraagt dit respectievelijk 78,5 %, 92,3 %, 71,4 %, 77,7 % en 71,4 %.

Het lijkt dus, alsof van de kinderen beneden 6 jaar een kleiner aantal aan hartdood overlijdt, in verhouding tot de andere groepen. Dit is echter geen werkelijk verschil. Immers juist in deze leeftijdsgroep overlijden zoveel patientjes aan de gevolgen van larynx-diphtherie (tracheotomie) en afdalende diphtherie (dood door verstikking). Bij de oudere patienten komt deze doodsoorzaak bijna niet voor.

Om dus een zuivere vergelijking te hebben, zouden we het totaal aantal sterfgevallen (70) moeten verminderen met het aantal aan tracheotomie en afdalende diphtherie overleden patientjes (resp. 22 en 7). In deze leeftijdsgroep is het aantal overleden patientjes dus $70 - 29 = 41$. Hiervan succombeerden er 34 aan een hartdood of wel ongeveer 80 %.

Uit ons materiaal blijkt tevens, dat de leeftijdsgroep van 11—15 jaar het grootste percentage van de hartdood telt, namelijk 92,3 %. De puberteitsjaren blijken dus bijzonder gevoelig te zijn voor circulatiestoornis.

In Tabel III (zie blz. 27) is een indeling gemaakt volgens de leeftijdsgroepen en de vorm van diphtherie. Het doel hiervan is uit te maken of de klinische vorm (in hoofdzaak is hier gelet op de localisatie van het proces in de keel, de larynx, de neus of de wonden) invloed heeft op de doodsoorzaak.

Uit Tabel III blijkt, dat speciaal bij de keeldiphtherie gevaar bestaat voor de z.g. hartdood. Van 267 patienten zijn 56 aan circulatiestoornis overleden, dit is een mortaliteit van 20,9 %.

Als we de groep van de larynx-diphtherie en de groep van de gecombineerde larynx- en keeldiphtherie samenvatten, zien we bij 268 gevallen slechts vijftienmaal de hartdood optreden, een mortaliteit van slechts 5,6 %. De keeldiphtherie is dus wel speciaal voorbeschikt om circulatiestoornis te geven. Dit is een bevestiging van het bekende feit, dat juist de „toxische” diphtheriepatienten (uitgebreide beslagen in een oedemateus gezwollen keel, met eveneens oedeem rond de hals) aan hartdood sterven.

De groep van 0—5 jaar, die de grootste groep uit het materiaal vormt (58,4 %), toont nog een bijzonderheid. Bij 219 van de 328 diphtheriepatientjes kwam een larynx-diphtherie voor of een combinatie van larynx- met keeldiphtherie. Het spreekt vanzelf, dat voor deze jonge kinderen de larynxstenose een groot gevaar betekende. Door een tijdige tracheotomie zijn vele kinderen gered, maar het bleek, dat deze ingreep op zichzelf al een groot gevaar opleverde.

Immers in de jongste leeftijdsgroep was 129 maal een tracheotomie noodzakelijk; 22 van de patientjes zijn overleden. Bijna driekwart van het aantal tracheotomieën werd verricht bij kinderen van 0—3 jaar.

Van de 148 in totaal verrichte tracheotomieën zijn 28 patienten tij-

TABEL III

Indeling naar leeftijdsgroep, klinische vorm van diphtherie en oorzaak van overlijden.

	Keeldiphtherie					Larynxdiphtherie					Keel- en larynxdiphtherie					Neusdiphtherie			Wonddiphtherie					
	Aantal	hartdood	verlamming	longcomplic.		Aantal	hartdood	Trach. dood	afd.vorm	verlikdood	longcomplic.	Aantal	hartdood	Trach. dood	afd.vorm	verlikdood	longcomplic.	Aantal	hartdood			Aantal	hartdood	
0—5 jaar	90	23	1	1		103	3	15	6		1	116	7	7	1	2		11	1			6		(+2 onb.)
6—10 „	43	10				19		1				13	1	2								2		
11—15 „	47	11				3	1					4		1				1						
16—20 „	31	4				3		2				2										2	1	
21—30 „	36	6	1			1			1													1	1	
boven 30 „	20	2	1			3	3					1				1						1		
Totaal	267	56	3	1		132	7	18	7		1	136	8	10	1	3		12	1			12	2	(+2 onb.)

dens of kort na de ingreep overleden, zodat deze een mortaliteit van 18,9 % heeft.

Wij zullen op de oorzaak van deze hoge mortaliteit niet ingaan, daar dit buiten het bestek van deze dissertatie valt. Wel moeten we de aandacht vestigen op het feit, dat behalve de meer bekende oorzaken als tracheabloedingen, de dubbelzijdige pneumothorax bij de moeilijke tracheotomieën vaker de oorzaak van de dood is dan men tot nu toe vermoedde (Bok, Mullers; Gorter; Nota).

We stellen ons de gang van zaken als volgt voor:

Door de larynx-stenose ontstaat zowel een inspiratoire- als een expiratoire stridor. Het gevolg van deze snel optredende stridor is een acuut long-emphyseem. Komt het bij het patientje tot een tracheotomie, dan zal door angst van het kind voor de ingreep de stridor sterk toenemen. Door barsten van één van de longalveoli ontwikkelt zich een interstitieel long-emphyseem, dat een weg zal zoeken naar de longhilus en het mediastinum. Langs deze weg zal het emphyseem de huid van de hals bereiken. Na afloop van de tracheotomie kunnen we in dit geval een onderhuids-emphyseem in de hals aantreffen. Duurt de tracheotomie langer dan noodzakelijk is, dan bestaat er kans, dat de emphyseem-blaasjes van de long zullen barsten en aanleiding geven tot het optreden van een pneumothorax. Treedt deze pneumothorax dubbelzijdig op, dan zal het patientje onmiddellijk overlijden.

Het is begrijpelijk, dat ook zonder tracheotomie bij een larynx-diphtherie een interstitieel long-emphyseem kan ontstaan. Het gemak, waarmee de long-alveoli barsten, zou verklaard kunnen worden door aan te nemen, dat deze door het diphtherietoxine beschadigd zijn. Deze opvatting zou een bevestiging kunnen vinden in de waarneming, die gedaan werd bij diphtheriepatienten uit het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen. Tot tweemaal toe is een interstitieel long-emphyseem met huid-emphyseem ontstaan bij toxische diphtheriepatienten, waarbij de larynx geheel vrij was.

Nog even moet de aandacht gevestigd worden op een bijzonderheid uit Tabel III. Hierin zijn 12 wonddiphtherieën vermeld.

In de literatuur vinden we reeds sinds *Trousseau* mededelingen over wonddiphtherie. Het betreft hier steeds secundair geïnfecteerde wonden. Uit de eerste wereldoorlog kunnen we van Duitse zijde vele publicaties hierover vinden. Tijdens de laatste wereldoorlog verschenen ook van Angelsaksische kant mededelingen (*Harries, Mitman*). In de Nederlandse literatuur zijn ook regelmatig mededelingen verschenen. Het betreft hier dikwijls een naveldiphtherie (*Blokhuis, Middelhoven*).

Pieters heeft nog andere localisaties gezien, o.a. langs de kiezen, op de tong, in de vulva, op het perineum en op de voet.

Deze vormen zijn niet alle echte wonddiphtherieën, d.w.z. met

diphtheriebacillen secundair geïnfecteerde wonden. Soms zijn er geen wonden aan voorafgegaan, we moeten in dit geval toch aannemen, dat er een erosie van de huid bestond, waardoor de diphtheriebacillen konden binnendringen. Men spreekt in dit geval van huiddiphtherie.

Weinig bekendheid hebben over het algemeen de complicaties, die bij de wond- en huid-diphtherie kunnen optreden. Deze complicaties zijn overigens dezelfde als bij de keeldiphtherie (Middelhoven). We kunnen dus ook bij deze vorm van diphtherie een circulatiestoornis verwachten (Greene; Kay, Livingood).

Door de grote diphtherie-epidemie, die gedurende de laatste wereldoorlog in ons land heerste, zijn wij in staat geweest verschillende wond-diphtherieën te observeren.

Onze groep van 12 wond-diphtherieën omvat niet alle gevallen, die in de 5 jaren (1942—1947) in het ziekenhuis werden verpleegd. Enkele patienten konden op de chirurgische afdeling geïsoleerd worden en zijn daardoor niet medegerekend. Bij onze gevallen betreft het steeds met diphtheriebacillen secundair geïnfecteerde wonden.

We hebben deze wond-diphtherie o.a. zien optreden als secundaire infectie van amputatiestompen, brandwonden, mondbodem phlegmone (één geval) en panaritium (twee gevallen).

Het aspect van deze wond-diphtherie is zeer typisch. De wond is bedekt met een grijs-wit beslag, het wondoppervlak is opvallend droog. Dit laatste verschijnsel is vooral bij het panaritium opgevalen. Bij onze beide gevallen is na de incisie geen pus gevonden; bij deze twee patienten heeft zich een ernstige circulatiestoornis ontwikkeld. Eén van deze beide gevallen is wel zeer tragisch verlopen.

Hier volgt de verkorte ziektegeschiedenis ervan:

Het betrof hier een verpleegster van 21 jaar, die werkzaam was op de infectie-afdeling. Tijdens haar werkzaamheden prikte zij zich met een veiligheidsspeld in de vinger. In aansluiting hieraan ontwikkelde zich een panaritium, dat op de 4de ziekte dag werd geïncideerd. Hoewel in de kweekproef van de wonduitstrijk geen diphtheriebacillen gevonden werden, was het beeld van de wond typisch, zodat de diagnose als vaststaand beschouwd moest worden.

Op de 22ste ziekte dag ontwikkelde zich een ernstige circulatiestoornis. Patientte zag er bleek en cyanotisch uit, ging braken en klagen over pijn in de borst. De lever was drukkijnlijk. De urine toonde sterke afwijkingen, er bestond een sterke albuminurie (Esbach 5^{0/100}). Het bloedbeeld was als volgt: Haemoglobine 89 %, Erythrocyten 6.000.000, Leucyten 35.000. Op de 26ste dag werd de pols zeer frequent en was practisch niet te voelen. Patientte hoestte en gaf bloederig sputum op. De thoraxfoto toonde een licht alzijdig vergroot hart met een vrij sterke longtekening, vooral in de onderste longvelden. Het ECG toonde sterke afwijkingen, n.l. een arborisationblok en, hoewel moeilijk zichtbaar, sinustachycardie; in de thoracale afleidingen ontbrak de R-top, was het ST-segment iets naar boven verplaatst; in CF₂ viel nog een bijzonderheid op, hier waren enkele QRST-complexen uitgevallen, terwijl de P-toppen nog even zichtbaar waren (fig. 19).

Patientte is op de 26ste ziekte dag overleden. Obductie werd niet verricht.

De tweede panaritium-patient is eveneens overleden; deze patient wordt uitvoerig beschreven in hoofdstuk III (geval no. 123).

De wonddiphtherie gedraagt zich dus, wat dit betreft, precies als een toxische keeldiphtherie. De serum-therapie wordt bij deze vorm van diphtherie meestal niet tijdig ingesteld, omdat de diagnose dikwijls pas laat gesteld wordt. Mede hierdoor zal het te verklaren zijn, dat het therapeutische effect van het serum niet groot was.

TABEL IV.

Indeling naar tijd en oorzaak van overlijden.

	Aantal	Hartdood	Afdalende vorm	Tracheo- tomie	Ver- lamming	Verslik- dood	Long- complic.
1ste week	66	34	6	25			1
2de „	29	25	2	2			
3de „	12	9		1		1	1
4de „	2	2					
5de „	3	2				1	
6de „	2				2		
7de „	3	1			1	1	
8ste „	1	1					
Totaal	118 + 2 onb.	74	8	28	3	3	2

In Tabel IV is een indeling gemaakt naar tijd en oorzaak van overlijden. De tijd is ingedeeld in weken.

Het blijkt uit deze tabel, dat in de eerste week bijna de helft van het aantal patienten, dat aan circulatiestoornis te gronde gaat, overlijdt. In de tweede week wordt dit aantal reeds veel kleiner, om na de derde week nog maar zeer gering te zijn.

In de literatuur komt men herhaaldelijk de indeling tegen in vroege en late hartdood. De grens tussen beide wordt door de verschillende onderzoekers zeer uiteenlopend opgegeven, de 3e dag volgens Begg; Friedemann; Müller; de 7e dag volgens Romberg; Beer; Howland en volgens Förster; Schwentker en Noël de 12e dag.

Deze grens is echter niet zo scherp te trekken als men veelal doet.

Wij zouden het verschil tussen de vroege en late hartdood ook als volgt kunnen stellen:

Tot de vroege hartdood willen we die gevallen rekenen, die overlijden tijdens de actieve fase van de diphtherie-infectie en tot de late hartdood die, welke overlijden na een zogenaamde latente fase, de fase, waarin de symptomen van de infectieziekte genezen zijn en de patient zich redelijk goed voelt. Deze grens is niet aan een bepaalde dag gebonden, maar zal voor elk geval verschillend zijn. Over het algemeen kunnen we zeggen ongeveer de 7e dag.

Uit de verschillende tabellen is gebleken, dat de voornaamste oorzaak van overlijden de z.g. hartdood is; bij niet minder dan 74 van de 120 aan diphtherie overleden patienten was de doodsoorzaak een circulatiestoornis.

We zullen thans overgaan tot de bespreking van de resultaten van het onderzoek naar de pathogenese van de circulatiestoornis bij diphtherie.

HOOFDSTUK III

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK

HET KLINISCHE BEELD VAN DE CIRCULATIESTOORNIS BIJ DIPHTHERIE (DE Z.G. HARTDOOD).

Elke medicus, die veel diphtheriepatienten behandeld heeft, wordt getroffen door het complex van zeer bijzondere klinische symptomen, dat tot de z.g. hartdood leidt.

De naam hartdood houdt in, dat de doodsoorzaak hier in het hart gezocht wordt. Het klinische beeld van de hartdood bij diphtherie zou dus te vergelijken zijn met het beeld, dat we kennen bij de decompensatio cordis ten gevolge van reumatische of sclerotische hartziekten. Bij deze laatste hartziekten zien we tijdens de decompensatietoestand zeer vele symptomen van „backward failure” als longstuwing, leverstuwing, verhoogde veneuse druk en sterke oedemen. We kunnen tevens enkele symptomen van „forward failure” vinden o.a. de oligurie. De bloeddruk is meestal normaal of kan zelfs verhoogd zijn (de „Stauungs-hochdruck”). De hartdood bij diphtherie daarentegen toont een geheel ander beeld. De diphtherische circulatiestoornis neemt wel een zeer bijzondere plaats in de rij der hartziekten in; het beeld lijkt soms meer op een acute bijnierinsufficiëntie of shock-syndroom dan op een echte hartziekte.

We zullen eerst een beschrijving geven van het klinische beeld van de diphtherische circulatiestoornis, alvorens over te gaan tot de bespreking van de resultaten van ons onderzoek.

De indeling in een vroege en een late hartdood zullen we blijven volgen, daar dit — zoals later zal blijken — zekere voordelen biedt.

Bij de vroege hartdood kunnen we de volgende symptomen vinden: de patienten lijden steeds aan de ernstigste vormen van diphtherie, de z.g. toxische vormen. In de keel zijn uitgebreide beslagen te zien op de tonsillen, overgrijpend op het palatum en de uvula. De omgeving van de tonsillen is sterk oedemateus gezwollen, zodat men geneigd is aan een gewoon keelabsces te denken. Een enkele maal is in een dergelijk stadium een incisie verricht, natuurlijk zonder resultaat. We kunnen ons zelfs gemakkelijk voorstellen, dat deze incisie het tegenovergestelde effect zal hebben; n.l. door het openen van de bloedbaan is de mogelijkheid van een directe opname van het diphtherietoxine in het bloed geschapen. De indruk, dat we met een keelabsces te maken hebben, wordt nog versterkt, als de tonsillen gezwollen zijn en elkaar in de mediaanlijn raken. Zodoende zijn de diphtherische membranen dikwijls aan het oog onttrokken en zien we alleen de sterk oedemateuse om-

geving. Het echte keelabsces onderscheidt zich meestal van de diptherie door zijn éézijdige localisatie.

Niet alleen de keel, maar ook de hals kan sterk oedemateus gezwollen zijn. Hierdoor ontstaat de z.g. burgemeestershals. In de keel en neus wordt haemorrhagisch vocht afgescheiden. De patient verspreidt de voor diptherie zo typische geur en ligt apathisch in bed. Het circulatie-apparaat lijkt goed; de pols is goed gevuld, de bloeddruk is normaal, soms zelfs verhoogd en het hart is niet vergroot. De harttonen zijn meestal luid, soms wordt een diastolische galop gehoord. De lever kan in dit stadium pijnlijk gezwollen zijn. Deze toestand duurt slechts enkele dagen en eindigt na een plotselinge collaps en bloeddrukdaling met de dood. Het hele proces speelt zich af tijdens het hoogtepunt van de ziekte.

De late hartdood treft patienten, die eveneens lijden aan de toxische vormen van diptherie. Deze patienten overleven echter de acute phase van de ziekte en komen in het reconvalescentiestadium. De membranen zijn afgestoten en het oedeem is verdwenen. Dikwijls ontwikkelt zich direct aan de actieve phase een palatumverlamming. De patienten voelen zich een tijdlang vrij goed, maar na dit interval van betrekkelijk welzijn ontwikkelen zich plotseling de symptomen van de diptherische circulatiestoornis. De meest bekende klachten zijn braken en buikpijn. Bij het verdere onderzoek vinden we een langzame of daarentegen juist een zeer frequente, nauwelijks voelbare pols en een zeer lage, practisch niet te meten bloeddruk. Het hart kan in dit stadium vergroot zijn; de harttonen zijn zacht. Alle bekende arhythmieën kunnen we aantreffen, o.a. hartblok, atriumfibrillatie, flutter. Een enkele maal geven de patienten pijn aan in de hartstreek, die een typisch angineus karakter draagt. Het uiterlijk van de patienten is zeer opvallend; meestal liggen ze apathisch plat in hun bed, soms wordt deze apathie door een onrust onderbroken. De huid is droog, koud en bezit een opvallend slechte turgor. De kleur is bleek cyanotisch. De buik is ingevallen, terwijl de lever dikwijls vergroot en drukpijnlijk is. Een enkele maal kunnen we een licht praetibiaal oedeem aantreffen. Zeer bekend zijn de aanvallen van Adams-Stokes, die in dit stadium kunnen optreden; zij worden meestal veroorzaakt door een compleet atrio-ventriculair blok met langzaam kamerrhythme.

Schwentker en Noël geven het volgende schema van de symptomen:

Vroege circulatiestoornis:

Begin: 2e—9e dag.

Geleidelijk begin.

Van te voren langzaam ver-
ergerend.

Rustig.

Late circulatiestoornis:

Begin: 7e—50e dag.

Plotseling begin.

Van te voren goed.

Onrustig.

Temperatuur verhoogd.	Temperatuur normaal.
Zelden braken.	Gewoonlijk braken.
Zelden buikpijn.	Gewoonlijk buikpijn.
Dikwijls vergrote lever.	Gewoonlijk vergrote lever.
Hart niet vergroot.	Hart wel vergroot.
Tachycardie.	Tachycardie of bradycardie.
Luide harttonen.	Zachte harttonen.
Terminale arhythmie.	Meestal arhythmie, dikwijls als beginsymptoom.
Normale bloeddruk.	Progressieve hypotensie.
Geleidingssysteem intact.	Geleidingssysteem dikwijls aange- daan.
Terminale protodiastolische galop.	Gewoonlijk protodiastolische galop.
ECG normaal.	ECG abnormaal.
Herstel van het hart compleet.	Herstel van het hart gewoonlijk compleet.

Het is dus duidelijk, dat deze circulatiestoornis een aparte plaats inneemt temidden van de hartziekten. Talrijke onderzoekers hebben een poging gedaan om tot een verklaring van dit syndroom te komen. De resultaten hiervan waren wel zeer uiteenlopend, zoals in hoofdstuk I is aangetoond.

Achtereenvolgens zullen we nu de resultaten bespreken, die we door ons onderzoek hebben verkregen. Hierbij is zoveel mogelijk vermeden ziektegeschiedenissen te vermelden, daar we anders in een eindeloze herhaling zouden vervallen. Alleen die ziektegeschiedenissen, die voor ons van belang bleken te zijn, zullen worden besproken.

Voor ons onderzoek hebben we gebruik gemaakt van de volgende onderzoekingsmethoden:

1. De electrocardiographie;
2. Het onderzoek van de arteriële bloeddruk;
3. Het onderzoek van de veneuse druk;
4. Het onderzoek van enkele stofwisselingsstoornissen;
 - a. controle van de vochtopname en diurese;
 - b. het chemische bloedonderzoek. Hierbij werd speciaal gelet op het verloop van chloor-, ureum- en haemoglobinegehalte;
 - c. het chemische urine-onderzoek, waarbij speciaal gelet werd op de uitscheiding van chloor en ureum;
5. Een kort overzicht van enkele ziektegeschiedenissen en verslagen van het pathologisch-anatomisch onderzoek.

We zullen nu overgaan tot de bespreking van de resultaten, die we hiermede hebben verkregen.

1. DE ELECTROCARDIOGRAFISCHE AFWIJKINGEN BIJ DIPHTHERIE.

Reeds vroeg had men met behulp van de registratie van venapols en sphygmogram ontdekt, dat tijdens de ziekte tal van arhythmieën kunnen optreden. Dunn heeft in 1908 reeds een partieel blok gevonden tijdens een diphtherie. Fleming en Kennedy hebben in 1910 voor het eerst een compleet blok beschreven. Hume; Hume en Clegg hebben een uitvoerig onderzoek ingesteld, zij hebben zeer verschillende vormen van arhythmieën gevonden. Bij de lichte gevallen beperkte zich dit tot auriculaire en ventriculaire extrasystolen; bij de zware gevallen tweemaal een flutter, eenmaal een paroxysmale tachycardie, eenmaal een atriumfibrillatie en eenmaal een hartblok. Later zijn nog enkele publicaties verschenen, o.a. die van Aviragnet, Lutembacher en Le Soudier. Deze zijn in zoverre wel interessant, omdat zij mededeling doen van een patient met een compleet atrio-ventriculair blok, die ondanks geleidingsherstel toch overleden is; dit in tegenstelling met de tot dusver gepubliceerde gevallen (Schwensen, 1922). Korach heeft in 1929 een geval van diphtherie medegedeeld, dat het symptomencomplex van Adams-Stokes vertoonde berustend op een totale atrio-ventriculaire dissociatie.

Nadat de electrocardiograaf bruikbaar was gemaakt voor het routine-onderzoek in de kliniek, zijn al spoedig onderzoekingen met dit instrument verricht. Rohmer (1912) was wel één van de eersten, die een dergelijk onderzoek heeft verricht. Hij gebruikte alleen de tweede afleiding en heeft bij de lichte diphtheriegevallen geen electrocardiografische afwijkingen gezien, terwijl hij bij de dodelijke gevallen vele geleidingsstoornissen heeft gevonden (QRS-verbreding, compleet blok). Een speciale affiniteit van het diphtherietoxine tot het geleidingssysteem heeft hij niet kunnen aantonen.

Door de electrocardiographie zijn de arhythmieën bij de diphtherie meer bekend geworden. Talloze publicaties zijn hierover verschenen. Al spoedig is gebleken, dat de electrocardiografische afwijkingen aantoonbaar zijn, voordat de klinische symptomen van een hartlijden duidelijk optreden. Dit is dan ook een belangrijke steun geworden voor de opvatting, dat de circulatiestoornis ontstaat door een myocardlaesie. (Andersen; Spang; Zadoe-Kahn). We moeten ons goed voor ogen houden, dat de electrocardiografische veranderingen zeker niet typisch zijn voor diphtherie. Bij tal van infectieziekten kunnen wij ze vinden, b.v. bij roodvonk en typhus (v. Buchem en Polak Daniels; Burnett en Piltz; Clerc en Levy; Shookhoff en Taran). Bij geen enkele ziekte zijn ze echter zo uitgesproken als bij diphtherie.

Er is geen electrocardiografische afwijking, die niet door diphtherie

veroorzaakt kan worden; we kunnen gelukkig eveneens zeggen, dat er geen afwijking bij diphtherie voorkomt, die niet kan genezen.

We kunnen de electrocardiographische afwijkingen, evenals Burkhardt, Eggleston en Smith; Neubauer; Aistead dit deden, indelen in:

I. *arhythmieën* van de meest eenvoudige vormen, als respiratoire arhythmie en extrasystolen, tot de meer ernstige vormen, als paroxysmale tachycardie, atriumfibrillatie en flutter, al of niet gecombineerd met andere ernstige electrocardiographische afwijkingen.

II. *tekenen van myocardbeschadiging*; veranderingen in P-top, QRS-complex, ST-segment, en T-top;

III. *geleidingsstoornissen*; atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen in alle graden, dikwijls intraventriculaire geleidingsstoornissen.

Deze indeling zou niet alleen van zuiver theoretisch nut zijn, maar ook van practische betekenis. Het is gebleken, dat er uit het electrocardiographische beeld een prognose is af te lezen.

Groep I heeft gedeeltelijk een goede prognose, de tachycardieën echter, (paroxysmale tachycardie, atriumfibrillatie en flutter) hebben een slechte prognose.

Groep II heeft een vrij goede prognose, behalve de P-top afwijkingen, die bij uitgesproken ernstige gevallen worden gezien.

Groep III heeft een slechte prognose.

Voor de bespreking van de electrocardiographische veranderingen, die we bij diphtherie kunnen ontmoeten, is gebruik gemaakt van de gegevens van de patienten uit het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam. Het aantal patienten was groot genoeg, maar door de oorlogsomstandigheden, waarin we toen verkeerden, is het onderzoek niet altijd zo vlot verlopen, als we ons oorspronkelijk hadden voorgesteld. Het principe was om door electrocardiographisch serie-onderzoek een indruk over de myocard-veranderingen te krijgen. Bij alle patienten zijn dus meerdere electrocardiogrammen gemaakt, dikwijls met drie dagen tussenruimte en als het nodig was ook dagelijks. Van de 561 patienten zijn er 124 lang genoeg electrocardiographisch vervolgd om een indruk te krijgen van de veranderingen, die kunnen optreden. Bij de overige patienten bestaat geen of slechts een enkele electrocardiographische controle; deze komen zodoende niet in aanmerking voor een nader onderzoek.

Daar het onmogelijk is alle electrocardiogrammen af te drukken, zijn alleen enkele bijzondere electrocardiogrammen gereproduceerd, welke achterin deze dissertatie zijn ondergebracht.

Bij dit onderzoek zijn zowel de lichte als de ernstige diphtheriegevallen onderzocht. Zodoende zullen we een indruk kunnen verkrijgen over het verband tussen de ernst van de ziekte en de ECG-afwijkingen. In dit klinische materiaal zullen we uit de aard der zaak maar weinig lichte gevallen tegen komen.

Om een beter overzicht te geven, zijn de 124 gevallen naar de ernst van het ziekteproces ingedeeld in drie groepen. (Tabel V).

TABEL V.

Indeling naar de ernst van de ziekte.

	Totaal	Genezen	Overleden
I. Zware gevallen	48	18	30
II. Middelmattig zware gevallen	61	54	7
III. Lichte gevallen	15	15	0
	124	87	37

De eerste groep omvat de ernstige diphtheriegevallen. Hieronder verstaan we de „toxische” diphtherie, die gekenmerkt wordt door uitgebreide beslagen op de tonsillen, overgrijpend op het weke verhemelte, de uvula en de pharynx. De omgeving van de tonsillen is hierbij sterk oedemateus gezwollen. De tonsillen kunnen elkaar in de mediaanlijn raken. Voortdurend stroomt er een bloedig exsudaat uit neus en mond. Dit beeld wordt ook wel het bloedingstype genoemd, mede op grond van de puntvormige bloedinkjes, die gevonden worden aan de hals en op de sereuse vliezen. Het klinische beeld wordt voltooid door het periglandulaire oedeem aan de hals, de zogenaamde burgemeestershals.

De tweede groep, de middelmattig zware diphtherie, staat tussen de eerste en de derde groep in en omvat een groep vrij zieke patienten. De membranen in de keel beslaan de tonsillen geheel en hebben *neiging* even over te grijpen op de omgeving. Oedeem of bloedingen komen hierbij echter niet voor.

De derde groep omvat de lichte diphtheriegevallen. Hierbij wordt op een of beide tonsillen een klein typisch diphtheriemembraan gevonden. Dit membraan reikt niet buiten de grenzen van de tonsil. Er bestaat geen oedeem of boedingsneiging. De patienten maken een weinig zieke indruk.

Men moet goed beseffen, dat deze indeling vrij willekeurig is. Er is tussen de groepen slechts een gradueel verschil. Deze indeling heeft wel prognostische betekenis, zoals blijkt uit tabel V.

Thans volgt een overzicht van de electrocardiographische veranderingen, die bij de genoemde 124 patienten gevonden zijn (Tabel VI). In de eerste kolom staat de afwijking vermeld, in de tweede kolom staat aangegeven het al of niet solitair of gecombineerd optreden van de genoemde afwijking met andere electrocardiographische afwijkingen, hier achter volgt het aantal gevallen, dat deze afwijking vertoonde met de klinische vorm, waarin de diphtherie optrad en het al of niet genezen van de patient.

TABEL VI.

Overzicht van de electrocardiographische veranderingen.

Electrocardiographische veranderingen		Aantal	zware gevallen		middelmatig zware gevallen		lichte gevallen	
Soort verandering	Solitair of gecombineerd optredend.		genez.	overl.	genez.	overl.	genez.	overl.
P-top afwijking	solitair	1					1	
	gecombineerd	25	3	19	1	2		
PQ verlenging	"	4		1	3			
Sino-auriculair bl.	solitair	1			1			
Partieel A-V blok	gecombineerd	3		2	1			
Compl. A-V blok	"	15		13	1	1		
Rechter bundel blok	"	7		6	1			
	Wilson type	2		1	1			
	afgewisseld met linker bundelblok	4		4				
Linker bundelblok	gecombineerd	8	2	6				
	afgewisseld met rechter bundelblok	4		4				
Atypisch bundel blok	gecombineerd	3		3				
Arborisation blok	"	5		4		1		
QT verlenging	"	10	2	7	1			
Standaard afleidingen								
ST-segment verandering	solitair	2			1		1	
	gecomb. m. T-top afw.	1			1			
	STI	1			1			
	STII	8	1		3		4	
	STIII	5	2	1	2			
	STI,II	1		1				
	(Infarct type) STI, III	10	1	2	3	1	3	
	STII, III	15	7	5	2	1		
	STI, II, III	20	1	15	2	2		
	gecomb. m. bundelblok							

Electrocardiographische veranderingen		Aantal	zware gevallen		middelmatig zware gevallen		lichte gevallen	
Soort verandering	Solitair of gecombineerd optredend		gevez.	overl.	gevez.	overl.	gevez.	overl.
T-top verandering	solitair (uitsluitend TIII) gecombineerd met ST-segment afwijking	15	4		8		3	
	TI	3		2		1		
	TII	1			1			
	(2 x QIII TIII) TIII type)	19	3		11		5	
	TI, II	1	1					
	TI, III	0						
	TII, III	5	1		3		1	
	TI, II, III	14	7	6		1		
	hoge T-top solitair	2			2			
	gecombineerd	13	2	4	6	1		
	gecombineerd met bundelblok	18	1	14	2	1		
<i>Thoracale (CF) afleidingen</i>								
ST-segment verandering	CF ₂ gecombineerd	12	3	7	2			
	CF ₄ "	16	3	10	2	1		
T-top verandering	CF ₂ "	20	4	9	6	1		
	CF ₄ "	19	5	10	3	1		
R-top verandering	CF ₂ + ₄ "	23	4	16		3		
Verandering van de elektrische as	gecombineerd	5	2		2	1		
Laag voltage	"	8	2	6				
Sinustachycardie	solitair	17	1		14	2		
	gecombineerd	40	5	14	18	3		
Sinusbradycardie	solitair	3					3	
	gecombineerd	2	2					
Interferentie dissociatie	"	4	1	2	1			
Extrasystole								
auriculair	gecombineerd	7	2	2	2	1		
ventriculair	solitair	1					1	
	gecombineerd	8	2	3	2	1		
Respiratoire arhythmie	solitair	4			4			
	gecombineerd	6			3		3	
Ventriculaire tachycardie	"	3		3				
Ventriculaire fibrillatie	"	1		1				
Flutter	"	1	1					
Geen afwijkingen		24	1	1	17	2	3	

Practisch alle denkbare electrocardiographische veranderingen kunnen we dus bij de diphtherie tegenkomen.

De veranderingen behoren tot een van de volgende drie groepen:

1. ST-segment- en T-top veranderingen;
2. geleidingsstoornissen;
3. arhythmieën.

De prognose van de verschillende afwijkingen blijkt nogal uiteen te lopen. Zo hebben de geleidingsstoornissen wel een zeer slechte prognose. De ST-segment- en T-top veranderingen in de standaardafleidingen hebben daarentegen een vrij gunstige prognose, vooral als deze veranderingen zich beperken tot de tweede en derde afleiding. We moeten ons echter goed voor ogen houden, dat in aansluiting aan deze laatst genoemde afwijkingen zich altijd ernstige geleidingsstoornissen kunnen ontwikkelen.

Delen we de veranderingen van het electrocardiogram in naar de prognose, dan zien we het volgende:

*Indeling van de electrocardiographische veranderingen
naar de prognose.*

I. Veranderingen, die een gunstige prognose hebben.

- a. ST-segment- en T-top veranderingen in de standaardafleiding;
- b. sinusbradycardie;
- c. sinustachycardie (die niet te lang blijft bestaan);

II. Veranderingen, die een ernstige prognose hebben.

- a. geleidingsstoornissen:
 1. atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen;
 2. intra-ventriculaire geleidingsstoornissen;
- b. P-top veranderingen;
- c. QT-verlenging;
- d. veranderingen van het ST-segment, de T-top en de R-top in de thoracale afleidingen;
- e. ventriculaire tachycardie of fibrillatie;
- f. laag voltage.

Uit deze indeling blijkt, dat de electrocardiographische veranderingen inderdaad de prognostische betekenis bezitten, die over het algemeen in de literatuur wordt aangegeven.

Bij deze indeling blijkt, dat de ST-segment- en T-top veranderingen in de thoracale afleidingen een veel ernstiger prognose hebben dan in de standaardafleidingen. Op dit verschijnsel zal nog nader worden ingegaan.

Om een beter inzicht te geven in verschillende electrocardiographische afwijkingen, die optreden bij de drie groepen van diphtheriepatienten, de zware-, de middelmatig zware- en de lichte gevallen is de volgende indeling gemaakt:

Indeling van de 124 gevallen naar de ernst van de ziekte met de daarbij gevonden electrocardiographische afwijkingen.

I. Zware diphtheriegevallen	48	
1. Genezen	18	
a. geen ECG-afwijkingen		1
b. ECG-afwijkingen met gunstige prognose		14
c. ECG-afwijkingen met ongunstige prognose		3
2. Overleden	30	
a. geen ECG-afwijkingen		1
b. ECG-afwijkingen met gunstige prognose		5
c. ECG-afwijkingen met ongunstige prognose		24
II. Middelmatig zware diphtheriegevallen	61	
1. Genezen	54	
a. geen ECG-afwijkingen		19
b. ECG-afwijkingen met gunstige prognose		33
c. ECG-afwijkingen met ongunstige prognose		2
2. Overleden	7	
a. geen ECG-afwijkingen		3
b. ECG-afwijkingen met gunstige prognose		2
(2 x tracheotomiedood, 1 x afdalende vorm)		
c. ECG-afwijkingen met ongunstige prognose		2
III. Lichte diphtheriegevallen	15	
1. Genezen	15	
a. geen ECG-afwijkingen		2
b. ECG-afwijkingen met gunstige prognose		13
c. ECG-afwijkingen met ongunstige prognose		0
2. Overleden	0	

Uit deze indeling blijkt, dat bij de zware diphtherie bijna steeds elec-

trocardiographische afwijkingen worden gevonden, terwijl bij de lichte diphtheriegevallen nooit ernstige afwijkingen voorkomen. Dit is één van de sterkste argumenten van de aanhangers van de myocardtheorie van de circulatiestoornis.

Wat echter zeer bedenkelijk is voor deze theorie, is het feit, dat van de zware diphtheriegevallen er 3 met ECG-veranderingen met ongunstige prognose genezen zijn, terwijl 1 patient zonder electrocardiographische afwijkingen en 5 met afwijkingen met gunstige prognose toch overleden zijn. Een zuivere parallel tussen het klinische verloop en de electrocardiographische afwijkingen bestaat dus niet.

Gaan we nu bij de 124 gevallen na, hoe groot het percentage is, dat afwijkingen vertoont, dan blijkt, dat dit 77,5 % bedraagt (96 gevallen). Bij de gevallen, die geen afwijkingen vertoonden (28 gevallen, 22,5 %), zijn ook gerekend de gevallen met alleen een respiratoire arhythmie.

Bij de nu volgende bespreking van de electrocardiographische afwijkingen van de 124 gecontroleerde patienten zullen de veranderingen aan de verschillende onderdelen van het electrocardiogram waargenomen, successievelijk behandeld worden.

Deze veranderingen zijn:

1. P-top veranderingen.
2. QRS-complex veranderingen:
 - A. veranderingen van de elektrische as;
 - B. laag voltage;
 - C. intra-ventriculaire geleidingsstoornissen:
 - a. linker bundelblok;
 - b. rechter bundelblok;
 - c. Wilsonblok (S-type);
 - d. arborisationblok;
 - e. atypische vormen van bundelblok.
3. atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen:
 - A. sino-auriculair blok;
 - B. PQ-interval verandering;
 - C. partieel A-V blok;
 - D. compleet A-V blok;
4. ST-segment veranderingen in de standaard-afleidingen.
5. T-top veranderingen in de standaard-afleidingen.
6. QT-tijd veranderingen.
7. rhytmestoornissen:
 - A. het atrio-ventriculair rhythme;
 - B. de interferentie-dissociatie;
 - C. respiratoire arhythmie;

- D. sinustachycardie;
 - E. sinusbradycardie;
 - F. extrasystolen;
 - G. ventriculaire tachycardie;
 - H. ventrikelfibrillatie;
 - I. atriumfibrillatie;
 - J. flutter;
 - K. paroxysmale tachycardie.
8. veranderingen in de thoracale afleidingen:
- A. ST-segment veranderingen;
 - B. T-top veranderingen;
 - C. R-top veranderingen.

1. DE P-TOP VERANDERINGEN.

Verandering aan de P-top is reeds direct bij het eerste electrocardiographische onderzoek gevonden (Rohmer). Het blijkt een afwijking te zijn, die bijna uitsluitend voorkomt bij een zeer ernstige myocardlaesie.

Het komt dan ook meestal voor samen met andere ernstige electrocardiographische veranderingen, zoals het atrio-ventriculair en het intra-ventriculair blok. De prognose is dikwijls ongunstig.

Spang heeft in de eerste ziektedagen soms een verhoogde P-top gezien, hetgeen zou kunnen duiden op een prikkeling van het vegetatieve zenuwstelsel. Ook ernstiger afwijkingen zijn door hem en andere onderzoekers (Stecher; Marvin; Marvin en Buckley; Lepeschin; v. Kiss; McCulloch; Cookson; Andersen; Alstaed) waargenomen, zoals inversie van de P-top tot een volledige auriculaire stilstand (van Buchem); een enkele keer is nog slechts geringe atriumwerking te zien.

Soms wisselen positieve en negatieve P-toppen elkaar af (Stecher). Rostowski heeft nog lichte P-top afwijkingen na de 4e reconvalescentieweek gevonden. Hij hecht hier weinig betekenis aan.

Klemola heeft in het belastings-electrocardiogram ook P-top afwijkingen gevonden, doch beschouwt dit wel als teken van resterende beschadiging van het myocard.

Uit ons materiaal is het volgende over de P-top verandering gevonden.

Bij lichte diphtheriegevallen werd deze afwijking slechts zelden gevonden. Wij zagen het éénmaal, het bestond toen uit een wisseling in de hoogte van de top. Deze hoogte varieerde van 2 mV tot een slechts even aangeduid zijn van de P-top. Dit verschijnsel ging gepaard met een respiratoire arhythmie en hoge T-toppen (0.5 mV) in de eerste en tweede afleiding.

Bij de middelzware diphtheriegevallen werden de P-topveranderingen

meer gezien. Bij 3 gevallen uit deze serie kwamen afwijkingen voor. Tweemaal bij kinderen, die overleden na een tracheotomie, waarbij het ECG van het eerste patientje slechts lichte afwijkingen vertoonde, n.l. ventriculaire extrasystolen en het tweede patientje een ST-segment verandering toonde in de eerste en tweede afleiding. De P-toppen waren hierbij hoog. Het derde geval betrof een kind, dat overleed met het beeld van het typische diphtheriehart. De P-toppen waren hierbij zeer laag. Het ECG toonde verder een arborisationblok met ST-segment afwijkingen.

Bij zware diphtheriegevallen werden deze afwijkingen dikwijls gevonden. Bij 22 gevallen is deze P-top verandering geregistreerd. Deze afwijking komt meestal voor gecombineerd met andere meer ernstige veranderingen. Zestienmaal bestond dit uit geleidingsstoornissen (compleet atrio-ventriculairblok, bundelblok of een combinatie van beide). We zien zes maal een omkeren van de P II en de P III (o.a. fig. 13) driemaal een wisseling van positieve en negatieve P-toppen (o.a. fig. 2 en 3). Soms zijn de P-toppen zeer klein of nauwelijks zichtbaar; éénmaal zelfs afwezig (fig. 15), viermaal afwisselend groot en klein (o.a. fig. 3), tweemaal biphasisch. Enkele keren (vijfmaal) zelfs zeer hoog (o.a. fig. 16) en wel speciaal in de tweede afleiding. Een hoogte van 0,3 mV is daarbij zeer gewoon. Bij genezing van de ziekte zien we de hoogte van de P-toppen afnemen tot normale waarden.

Een van de patienten uit de infectie-afdeling van het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen toonde een zeer merkwaardige afwijking van de P-top en zal daarom in het kort besproken worden.

Deze patiente, een vrouw van 65 jaar, wordt als geval no. 126 aan het eind van dit hoofdstuk, bij het overzicht van de ziektegeschiedenissen, nader besproken. Het ECG toonde op de 11de ziektedag een compleet A-V blok met een linker bundelblok (fig. 20). De boezemfrequentie was 90 p.m., terwijl de ventrikelfrequentie ongeveer 15 p.m. bedroeg. Op de 12de ziektedag ontstond een ander beeld. Het compleet A-V blok was nog aanwezig, echter was er toen i.p.v. een linker- een rechter bundelblok aanwezig. Het boezemrhythme was toen zeer wisselend. In de eerste afleiding was een enkele, soms biphasische, P-top te zien. In de tweede afleiding was de boezemwerking totaal veranderd, de frequentie was toen 210 p.m. In deze afleiding trad een plotselinge frequentie-verandering van de boezem op; de frequentie zakte van 210 p.m. op 45 p.m. (zie onderste afbeelding van fig. 20).

De merkwaardige regelmaat in de verschuiving van de iso-electrische lijn kan hier mogelijk verklaard worden door een wisseling in de huidweerstand.

De interpretatie van deze afwijkingen lijkt eenvoudig. Ze duiden op een ernstige aandoening van het atrium, die tot een stoornis leidt in de prikkelvorming.

De prognose van deze P-top afwijkingen is, zoals reeds werd opgemerkt, zeer ongunstig. Slechts 4 patienten zijn genezen. Twee ervan hadden hoge positieve P-toppen en twee hadden negatieve toppen in de tweede en derde afleiding. Deze genezen patienten toonden behalve

de P-top afwijking minder veranderingen in de rest van het ECG dan de overleden patienten. Geleidingsstoornissen werden hierbij niet gevonden.

Het lijkt ons beter te zeggen, dat de prognose niet beheerst wordt door de P-top afwijkingen zelf, maar door de complicerende electrocardiographische afwijkingen, dus door een uitgebreide myocard-laesie. De hoge P-toppen echter zouden door een stoornis in het evenwicht van het vegetatieve zenuwstelsel alleen al verklaard kunnen worden.

2. QRS-COMPLEX VERANDERINGEN.

De afwijkingen aan het QRS-complex, die bij onze serie diphtherie-patienten gevonden zijn, waren veelsoortig, n.l. verandering van de elektrische as, laag voltage en intraventriculaire geleidingsstoornissen. Uit tabel VI blijkt, dat de prognose van deze gevallen ernstig is.

A. Verandering van de elektrische as.

De verandering van de elektrische as, die soms gezien wordt Shookhof en Taran; Spang; Massey en Walker; Stecher; Lepeschkin) is zeer opvallend.

De laatste onderzoeker wijst speciaal op de asverschuiving naar links met de ontwikkeling van een duidelijke Q III.

Massey en Walker hebben een asverschuiving naar rechts gezien. De oorzaak van deze asverschuiving is niet duidelijk; het komt dikwijls voor bij de ernstige processen.

Zadoc-Kahn heeft enkele malen een elektrische alternans zien optreden. Dit moet ook als symptoom van ernstige myocardbeschadiging opgevat worden.

Enkele onderzoekers, o.a. Spang, geven aan, dat de verandering van de elektrische as van het electrocardiogram (dus het duidelijk overgaan van een asverschuiving naar rechts in een asverschuiving naar links) het enige restsymptoom van een diphtherie kan zijn.

Wij zagen dit verschijnsel vijfmaal optreden; steeds ging deze verandering gepaard met andere electrocardiographische afwijkingen. Het trad alleen op bij de ernstige ziektegevallen.

Van deze 5 patienten toonden 2 tevens ST-segment veranderingen; één van hen is overleden.

Bij twee andere patienten ontstond de verschuiving van de elektrische as via een periode van laag voltage. Beide patienten zijn genezen. Van één van de beide laatste patienten zullen we de verkorte ziektegeschiedenis mededelen.

Het betrof hier een meisje van 17 jaar, dat op de 2de ziektedag werd opgenomen in de infectie-afdeling met een ernstige keeldiphtherie. Er bestond een typische „burgemeestershals”; de keel was zo sterk oedemateus gezwollen, dat voor de opname in het ziekenhuis aan een keelabsces werd gedacht en een incisie was verricht. Het hart was naar links vergroot. Er

was een galoprythme te horen. De polsfrequentie was 100 p.m., de bloeddruk bedroeg 110/80.

In totaal kreeg patiënte 58.000 E serum, terwijl dagelijks nog 200 mg Vit. C werd toegediend. Er ontwikkelde zich reeds spoedig een palatumverlamming. Op de 10de ziektedag ontstond een huidemphyseem. Op de 11de ziektedag werd een „slappe pols” gevonden.

Het ECG (fig. 4) toonde op de 12de ziektedag een ST-segment depressie in alle standaardafleidingen, terwijl er tevens een kortdurende interferentie-dissociatie aanwezig was. Er was aanvankelijk een asverschuiving naar rechts aanwezig. Twee dagen later ontstond een laag voltage; op de 16de ziektedag was een linker bundelblok aanwezig; nadien trad het laag voltage weer op, dat zich pas zeer geleidelijk herstelde. Van de 19de tot de 21ste ziektedag heeft patiënte gebraakt. Na een maand hebben de ST-segment veranderingen plaats gemaakt voor scherp negatieve T-toppen in alle standaardafleidingen. Bij ontslag van de patiënte uit het ziekenhuis was een duidelijk asverschuiving naar links aanwezig. Na twee jaar waren in het ECG nog duidelijke restverschijnselen van de doorgemaakte diphtherie aanwezig, n.l. een verandering van de elektrische as, betreffende kleine uitslagen in de standaardafleidingen en lage R-toppen in de thoracale afleidingen.

De verschuiving van de elektrische as was bij deze patiënt dus via een linker bundelblok ontstaan. Bij de overige patiënten ontstond de asverschuiving niet via een bundelblok.

De betekenis, die we aan deze asverschuiving moeten toekennen, is niet bekend. Aangenomen, dat de stand van het hart in de thoraxruimte in zo korte tijd (1 tot 2 weken) niet verandert en er geen sterke dilatatie optreedt, zouden we kunnen besluiten tot het aannemen van een stoornis in het elektrische evenwicht tussen beide ventrikels. Dit zou in ons geval ten gunste moeten komen van de linker ventrikel. Hiervoor zou een beschadiging speciaal van de rechter ventrikel aangenomen moeten worden. Voor deze opvatting kunnen we steun vinden in de veranderingen van de thoracale afleidingen. Van de door ons gebruikte CF2 en CF4 afleidingen immers registreert de eerste het elektrische gebeuren in de rechter ventrikel. Bij 3 van onze 5 gevallen vonden we hierin inderdaad sterke afwijkingen, bestaande uit een veranderen van de hoogte van de R-top (fig. 4) of een volledig ontbreken er van.

B. *Laag voltage.*

Als maatstaf werd genomen een uitslag van het QRS-complex, naar beide kanten van de iso-electrische lijn, in standaardafleidingen niet groter dan 0,5 mV en in de thoracale afleidingen niet groter dan 0,8 mV.

Het is geen vroeg symptoom. Meestal komt het voor, gecombineerd met ernstige geleidingsstoornissen. Het heeft dan een slechte prognose (Rohmer; Spang; Zadoe-Kahn; Stecher). Het is een afwijking, die langer blijft bestaan dan welke verandering van het electrocardiogram ook. Maandenlang kan dit als restverschijnsel nog in het electrocardiogram zichtbaar zijn (Stecher; Rostowski).

Het verschijnsel van het laag voltage wordt opgevat als een teken van ernstige myocardbeschadiging.

Wij zagen deze afwijking acht maal in de standaardafleidingen optreden. De prognose van het laag voltage bleek zeer ongunstig te zijn. Van de 8 gevallen zijn er slechts 2 genezen. De patiente, die besproken werd bij de verandering van de elektrische as, is hiervan een typisch voorbeeld (fig. 4). Een geïsoleerd optreden van deze afwijking werd door ons niet waargenomen. Steeds ging het gepaard met andere ernstige ECG-veranderingen. Zo zagen we viermaal intra-ventriculaire geleidingsstoornissen (fig. 8, 13, 14 en 16), tweemaal een interferentie-dissociatie (fig. 4 en 16), tweemaal sterke ST-segment- en T-top veranderingen.

Het merkwaardige is, dat dit laag voltage optreedt in aansluiting aan deze complicerende ECG-veranderingen. Heeft dit laag voltage zich eenmaal ontwikkeld, dan zijn de intra-ventriculaire geleidingsstoornissen verdwenen en de ST-segment- en T-top veranderingen afgenomen.

Daar deze afwijking een uiting is van een diffuse ernstige myocard-aandoening is het wel te verwachten, dat de thoracale afleidingen afwijkingen zullen tonen. Het laag voltage trad echter slechts bij 2 gevallen, behalve in de standaard- ook in de thoracale afleidingen op (fig. 16). Vaker zagen we in deze afleidingen veranderingen optreden van de R-top. Bij 4 gevallen ontbrak de R-top volledig (o.a. fig. 8, 13, 14), bij 3 gevallen werd deze top zeer laag (o.a. fig. 4).

C. *Intra-ventriculaire geleidingsstoornissen.*

Deze vorm van geleidingsstoornis wordt bij diphtherie dikwijls gezien bij de ernstige gevallen (Stecher; v. Kiss; Mc. Culloch; Burkhardt, Eggleston en Smith; Andersen; Alstead).

Het is na de ST-segment- en T-top verandering de meest voorkomende afwijking.

De prognose is steeds ongunstig. Een notch in het QRS-complex en een verbreding ervan kunnen van voorbijgaande aard zijn. De mortaliteit van het uitgesproken bundelblok en het arborisationblok is volgens Lepeschkin toch zeker 60—70 %.

Bij diphtherie kunnen we zowel het linker- (het gewone type) als het rechter bundelblok (het zeldzame type) ontmoeten.

Via het linker bundelblok zien we de reeds vermelde asverschuiving van het electrocardiogram naar links dikwijls ontstaan.

Het linker bundelblok zou meer gezien worden dan het rechter. Soms zien we beide soorten van bundelblok elkaar afwisselen (Spang). Deze wisseling kan een enkele maal voorkomen, het kan echter ook om de één, twee of meerdere slagen zeer onregelmatig optreden.

Deze ernstige electrocardiographische afwijking kennen we ook bij de ernstige digitalisintoxicatie (Stecher). Dit is trouwens niet de enige gelijkenis, die tussen de electrocardiographische afwijking van

digitalisintoxicatie en diphtherie bestaat. De bekende ST-segment verandering komt eveneens bij beide aandoeningen voor.

Het arborisationblok met zijn W- en M-vormige QRS-complexen zou volgens Spang een betere prognose hebben dan het linker- of rechter bundelblok.

De volgende vormen van intra-ventriculaire geleidingsstoornissen zijn door ons waargenomen:

- a. linker bundelblok;
- b. rechter bundelblok;
- c. Wilsonblok;
- d. arborisationblok;
- e. atypische vormen van bundelblok.

a. *Het linker bundelblok.* (Het gewone type).

Deze vorm van bundelblok werd bij 12 patienten gevonden; slechts 2 hiervan zijn genezen, alle anderen zijn overleden. Deze intra-ventriculaire geleidingsstoornis ging in 9 gevallen gepaard met een atrio-ventriculaire geleidingsstoornis (o.a. fig. 1, 7, 11, 12).

Bij 2 patienten was het linker bundelblok niet volledig (o.a. fig. 13). De QRS-breedte bereikte hier niet de 0,1 sec.

Bij 4 patienten zagen we het linker bundelblok met het rechter afwisselen (o.a. fig. 2, 3 en 11).

Als een typisch voorbeeld van linker bundelblok wordt de volgende ziektegeschiedenis vermeld.

Het betrof een jongen van 8 jaar, die met een ernstige neus-keeldiphtherie werd opgenomen op de 4de ziektedag. Op de 3de ziektedag kreeg hij een seruminjectie, in totaal 24000 E. Vermeldenswaard is, dat dit patientje een jaar tevoren volledig (3 injecties) was ingeënt tegen diphtherie. Deze jongen maakte bij opname in het ziekenhuis een ernstig zieke indruk; hij verspreidde de typische diphtheriegeur, terwijl de hals oedemateus was gezwollen. In de keel en de neus waren uitgebreide diphtherische beslagen aanwezig. Bij lichamelijk onderzoek werden geen verdere afwijkingen gevonden. Op de 11de ziektedag ontstonden symptomen van een circulatiestoornis, de pols werd slap en het patientje begon te braken. Het hart toonde geen afwijkingen. Het ECG, dat op deze dag werd gemaakt, liet een linker bundelblok zien (fig. 5). Op de 15de ziektedag was de intraventriculaire geleidingsstoornis reeds hersteld en had plaats gemaakt voor een depressie van het ST-segment in alle standaardafleidingen. Deze afwijking herstelde langzamerhand. De thoracale afleidingen toonden toen geen duidelijke pathologische veranderingen. Het laatste ECG, op de 55ste ziektedag opgenomen, toonde een asverschuiving naar links, die, gezien de leeftijd van de patient, als abnormaal moet worden beschouwd.

Na een otitis media en een palatum- en accommodatieverlamming als complicatie te hebben doorgemaakt, is deze patient genezen.

b. *Het rechter bundelblok.* (Het zeldzame type).

Het rechter bundelblok werd bij 11 patienten waargenomen, van wie slechts één genezen is (fig. 18). Deze afwijking kwam nooit solitair

voor; bij 9 patienten traden tevens atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen op (o.a. fig. 11, 18).

Het rechter bundelblok werd even dikwijls gezien als het linker.

Een typisch voorbeeld van rechter bundelblok werd gevonden bij een patient, die als geval no. 120 bij de bespreking van de ziektegeschiedenissen aan het eind van dit hoofdstuk vermeld staat. Een samenvatting van de voornaamste punten uit de ziektegeschiedenis volgt thans:

Het betrof een jongeman van 24 jaar, die op de 2de ziektedag werd opgenomen met een z.g.n. toxische diphtherie. Aan het hart waren geen bijzonderheden te vinden, terwijl de bloeddruk normaal was, zelfs langzamerhand iets opliep. Het ECG toonde op de 3de ziektedag geen afwijkingen, op de 4de ziektedag ontstond plotseling een rechter bundelblok. Een dag later was het beeld volkomen veranderd; in de tweede afleiding werden hoge P- en T-toppen gevonden, de R-toppen waren in de tweede en derde afleiding zeer klein geworden, het rechter bundelblok was verdwenen, terwijl in de tweede afleiding een kortdurende interferentiedissociatie te zien was. Op de laatste ziektedag was deze laatste afwijking constant aanwezig; er had zich tevens een laag voltage ontwikkeld, zowel in de standaard- als in de thoracale afleidingen (fig. 16).

c. *Het Wilsonblok.*

Het Wilsonblok is bij diphtherie een vrij zeldzaam verschijnsel.

Deze vorm van rechter bundelblok werd tweemaal waargenomen (fig. 6, 10).

De eerste patient (fig. 6) had totaal geen klachten en toonde slechts tijdelijk het Wilsonblok. Dit ging gepaard met de eveneens kortdurende interferentiedissociatie.

De andere patient is aan een z.g. vroege hartdood overleden. Bij deze patient (fig. 10) was het Wilsonblok de enige afwijking in het ECG. De dood van deze patient kunnen we zeker niet door deze slechts geringe ECG-afwijking verklaren.

d. *Het arborisationblok.*

Het arborisationblok is slechts bij 5 patienten waargenomen (o.a. fig. 1, 14 en 19); ze zijn allen overleden. Het laatste geval betrof de reeds eerder vermelde verpleegster met wonddiphtherie.

De volgende patiente vertoonde een typisch arborisationblok:

Een meisje van 13 jaar werd op de 3de ziektedag in het ziekenhuis opgenomen met klachten over keelpijn en een loopneus. Patiente was nooit ingeënt tegen diphtherie. Bij het onderzoek werd een ziek meisje gevonden met een „burgermeestershals”, terwijl ze de typische diphtherielucht verspreidde. In de keel werden uitgebreide diphtherische beslagen gevonden op de tonsillen, overgrijpend op de uvula en het verhemelte. Het hart toonde geen bijzonderheden. Op de 5de ziektedag was de keel bijna gereinigd; er traden neusbloedingen op. Patiente knapte nadien weinig op, ze bleef slap en ging op de 8ste ziektedag braken. De pols werd frequent en moeilijk te voelen. Op de 9de ziektedag toonde het ECG een linker bundelblok, terwijl de P-toppen moeilijk zichtbaar waren (fig. 1). Nadien voelde patiente zich wat beter. Het ECG toonde op de 13e ziektedag het-

zelfde beeld, de P-toppen waren toen echter duidelijk aanwezig. Op de 16de ziektedag ging patiënte klagen. Het hart was vergroot naar links, de frequentie van de hartslag was zeer onregelmatig; er was een galoprythme aanwezig. Het ECG, dat op de 17de ziektedag werd opgenomen, toonde een arborisationblok. Kort nadien is patiënte overleden.

e. *Atypische vormen van bundelblok.*

Wij zagen 3 patiënten met atypische vormen van bundelblok in deze serie. Het betrof hier steeds zeer ernstige ziektegevallen; deze patienten zijn allen overleden.

We zullen hier een ziektegeschiedenis vermelden, waarbij een atypisch bundelblok gevonden werd:

Een jongen van 14 jaar had 2 weken voor zijn opname in het ziekenhuis een diphtherie doorgemaakt. Vanaf de 7de ziektedag voelde patient zich niet goed en braakte zo nu en dan. Op de 14de ziektedag kreeg hij plotseling kort achter elkaar drie aanvallen van bewustzijnsverlies met krampen. Bij het onderzoek maakte de jongen een zeer zieke indruk; hij was volkomen apathisch en zag er bleek uit, er bestond geen cyanose. Er was geen dyspnoe aanwezig. De venae jugulares waren niet gestuwd. In de keel waren geen afwijkingen meer te zien. Het hart was zowel naar rechts als links percutoir iets vergroot; de harttonen waren zacht maar zuiver. De pols was zeer week, de frequentie was 65 p.m., de bloeddruk was nauwelijks te meten (± 75 mm. Hg.) In de buik bleek de lever niet vergroot, wel werd enige pijnlijkeheid in deze streek aangegeven. In de urine was de eiwitreactie sterk positief, de urobilinereactie was negatief. Het ECG toonde een atypische vorm van bundelblok; in de thoracale afleidingen ontbrak de R-top (fig. 14). In het verdere ziekteverloop ging patient klagen over benauwdheden. Het hart bleef vergroot; er was een systolische soufflé te horen. De lever werd drukpijnlijk. Op de 19de ziektedag waren in het ECG dezelfde afwijkingen te vinden als tevoren, alleen was het voltage in de standaardafleiding lager geworden. Drie dagen later was er een arborisationblok aanwezig. Als therapie werden ouabaine-injecties gegeven en kreeg patient Vit. B., echter zonder zichtbaar resultaat. Op de 24ste ziektedag is patient overleden.

De intra-ventriculaire geleidingsstoornissen hebben dus een zeer slechte prognose. Van het totaal van 27 patienten, dat deze afwijking vertoonde, zijn er slechts 4 genezen (fig. 4, 5, 6 en 18).

3. *ATRIO-VENTRICULAIRE GELEIDINGSGSTOORNISSEN.*

De atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen zijn bij diphtherie zeer gevreesd, daar de prognose over het algemeen slecht is. Deze electrocardiographische afwijkingen zien we uitsluitend bij ernstige diphtheriegevallen optreden.

We kunnen bij de diphtherie alle graden van atrio-ventriculair blok ontmoeten. We zullen achtereenvolgens in het kort bespreken:

- A. het sino-auriculair blok;
- B. de PQ-intervalverandering;
- C. het partieel atrio-ventriculair blok;
- D. het compleet atrio-ventriculair blok;

A. *Het sino-auriculair blok.*

Deze merkwaardige toestand, die gekenmerkt wordt door een plotselinge uitval van één of meerdere boezem + kamer-slagen, komt bij diphtherie een enkele maal voor (Zadoc-Kahn; Spang), en heeft geen grote betekenis.

In het ECG vinden we een volledige uitval van P-top en QRST-complex.

Deze stoornis in de prikkelvorming in het atrium werd door ons slechts éénmaal waargenomen. Het betrof hier slechts het uitvallen van één slag. Deze electrocardiographische afwijking ging gepaard met een uitgesproken Q III en een scherp negatieve T III, een beeld, dat heel bekend is bij het achterwand-infarct. Het klinische ziektebeeld was dat van een middelzware diphtherie, die zonder complicaties is genezen. Bij de genezing werd de T III biphasisch en de Q III kleiner.

B. *De PQ-intervalverandering.*

Aanvankelijk heeft men gedacht, dat de eenvoudige verlenging van de prikkelgeleidingstijd tussen boezem en kamer bij de diphtherie niet voorkomt. Later is gebleken, dat deze afwijking wel voorkomt; echter opvallend weinig (Spang).

De geïsoleerde aandoening heeft een goede prognose. Soms kan het verlengde PQ-interval — al of niet via perioden van Wenckebach — overgaan in een partieel- of compleet atrio-ventriculair blok (Lepeschkin; Aviragnet, Lutembacher; Le Soudier).

De prognose wordt in dit geval beheerst door de ernst van het compleet atrio-ventriculair blok.

Op onze 124 gevallen zagen wij viermaal veranderingen van het PQ-interval optreden. Bij 2 ervan betrof dit een lichte verlenging van het interval bij overigens weinig zieke patienten. Deze verlenging bereikte echter geen pathologische waarde. De derde patient toonde een partieel blok met een PQ-interval van de geleide slag van 0,36 sec. Op de overlijdensdag was de geleiding hersteld.

Het vierde geval toonde een zeer merkwaardig electrocardiographisch beeld en zal daarom medegedeeld worden.

Het betrof een man van 36 jaar, die met een mondbodemphlegmone op de heelkundige afdeling werd opgenomen. Deze phlegmone werd op de 11de ziektedag geëncideerd. Op de 16de ziektedag viel de pols plotseling terug op 40 p.m. De keeluitstrijk bevatte diphtheriebacillen. Patient klaagde over moeilijkheden met slikken, keelpijn heeft hij echter niet gehad. De diagnose wond diphtherie werd gesteld. Het ECG toonde op de 17de ziektedag een rechter bundelblok, terwijl tevens een kortdurend partieel A-V blok zichtbaar was (fig. 18). Op de 18de ziektedag bestond er een compleet A-V blok (niet in de figuur opgenomen). Een dag later was de intraventriculaire geleidingsstoornis verdwenen en had het compleet A-V blok plaats gemaakt voor een

sinusrhythme met verlengd PQ-interval (0,32 sec.). Op de 21ste ziekte­dag was dit interval 0,24 sec., op de 31ste ziekte­dag had zich weer de normale geleidingstijd hersteld. In deze tijd had patient praktisch geen klachten; aan het hart werden geen afwijkingen gevonden. Patient is genezen.

Bij deze patient ontstond dus het verlengde PQ-interval na een periode van atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen.

Bij de patienten uit het Academisch Ziekenhuis te Groningen zagen wij tweemaal via een verlengd PQ-interval een compleet blok ontstaan (fig. 21). Beide patienten zijn overleden. Meestal ontstaat het compleet blok abrupt zonder overgangsfase van een verlengd PQ-interval.

C. *Het partieel atrio-ventriculair blok.*

Dit beeld doet zich bij diphtherie niet dikwijls voor. Is het aanwezig, dan gaat het over in een compleet atrio-ventriculair blok. De prognose is zeer ernstig (Dunn).

Slechts driemaal zagen wij deze afwijking optreden. Van deze drie gevallen is slechts één genezen (fig. 18).

Dit partieel blok treedt bijna altijd plotseling op zonder een voorafgaande periode van een verlengd PQ-interval. Bij één geval (fig. 18) werd de omgekeerde volgorde waargenomen.

Bij het tweede geval was het partieel blok zeer dubieus (fig. 2), hier leek enige tijd achtereen een 6—1 blok aanwezig te zijn.

Het derde geval betrof de patient, die als no. 69 bij de bespreking van enkele ziektegeschiedenissen aan het eind van dit hoofdstuk beschreven staat. Het ECG toonde op de 14de ziekte­dag een 2—1 partieel blok. De PQ-tijd van de geleide slag was verlengd tot 0,36 sec.; tevens was er een linker bundelblok aanwezig. Het vlak voor de dood opgenomen ECG toonde een herstel van de atrio-ventriculaire geleiding; het linker bundelblok was nog aanwezig. De thoracale afleidingen toonden eveneens sterke afwijkingen n.l. een ontbreken van de R-top in CF₂, een zeer lage R-top en een sterke depressie van het ST-segment in CF₄ (fig. 12).

Een merkwaardig beeld ontstond bij de volgende patient:

Het betrof een jongen van 15 jaar, die 11 dagen voor de ziekenhuisopname ziek was geworden met keelklachten. Op de 4de ziekte­dag kreeg hij voor het eerst serum, in totaal werd 32.000 E gegeven.

Bij het onderzoek maakte de jongen een ernstig zieke indruk, hij was onrustig, voelde koud aan en had een lichte cyanose. Er bestond palatumverlamming. In de keel waren nog resten van een beslag aanwezig. De pols was week en regulair, deze regelmaat van de pols werd soms onderbroken door een pauze van ongeveer 2 sec. Het hart leek niet vergroot; de harttonen waren dof, soms vielen enkele slagen uit. De A2 was verdubbeld. In de longen werden geen bijzonderheden gevonden. De lever was niet vergroot. In de keeluitstrijk werden diphtheriebacillen gevonden. Om de circulatiestoornis te bestrijden, kreeg patient ouabaïne en euphylline toegediend. Het ECG (fig. 11) toonde op de 11de ziekte­dag een linker bundelblok. De PQ-afstand bedroeg 0,2 sec. De thoracale afleidingen lieten

scherp negatieve T-toppen zien en een boogvormige afgang van de S-top. De hoge R-top in CF2 kwam niet overeen met het in de standaardafleidingen gevonden linker bundelblok. De tweede afleiding toonde een bijzonderheid, die reeds bij het onderzoek van de pols was opgevallen n.l. een uitval van enkele QRST-complexen (fig. 11, afb. IIa). Deze afwijking kan het beste als een korturend 3—1 partieel A-V blok opgevat worden. Het enige uren later opgenomen ECG (tweede afleiding, fig. 11, afb. IIb) toonde een geheel ander beeld, toen wisselden slagen van rechter- en linker-bundelblok elkaar af.

De patient ging achteruit, werd onrustig en braakte. Er bestond een complete anurie. De polsfrequentie wisselde van zeer langzaam tot zeer snel en was nauwelijks te voelen. Het ECG toonde op de 12de ziektedag een beeld, dat sterk deed denken aan een ventriculaire tachycardie, de frequentie was hiervoor echter niet hoog genoeg. Een dag later is patient overleden.

Deze patient vertoonde dus gedurende enige tijd herhaaldelijk een korte periode van partieel A-V blok.

De gevallen van partieel A-V blok, die dodelijk verliepen, gingen gepaard met andere zeer ernstige ECG-veranderingen. We moeten dit partieel blok opvatten als een onderdeel van de zeer zware diffuse myocardbeschadiging.

D. Het compleet atrio-ventriculair blok.

Dit is wel één van de meest bekende geleidingsstoornissen bij diphtherie. Reeds voor de electrocardiographie als klinische onderzoekingsmethode werd ingevoerd, had men deze afwijking met de venapolsregistratie ontdekt (Aviragnet e.a.; Allen; Fleming en Kennedy; Hume; Heilhecker; Price en Mackenzie).

Aanvankelijk heeft men de mortaliteit van deze afwijking zeer hoog geschat. Stecher; Burckhardt, Eggleston en Smith meenden, dat de dood in alle gevallen van compleet atrio-ventriculair blok optreedt. Het is gebleken, dat deze mening niet juist was.

Zo heeft Andersen een compleet atrio-ventriculair blok beschreven, dat genezen is.

In ons land heeft Schweitzer er op gewezen, dat de prognose van het atrio-ventriculair blok niet zo slecht is, als men tot dusver aangenomen had. Hij heeft 20 % van zijn gevallen met een compleet atrio-ventriculair blok zien genezen. De duur van het atrio-ventriculair blok kan volgens hem zeer verschillend zijn, van enkele minuten tot enkele dagen. Het A-V blok zal dan ook dikwijls aan de waarneming kunnen ontsnappen.

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende vormen van compleet atrio-ventriculair blok n.l. een compleet blok met een langzaam ventrikel-rhythme en een compleet blok met een normaal ventrikel-rhythme.

De eerste vorm heeft een veel slechtere prognose dan de tweede, (het compleet atrio-ventriculair blok met een normaal ventrikel-rhythme) dat voor diphtherie zo typisch is (Spang). De tweede vorm is klinisch

moelijk te diagnosticeren, daar de polsfrequentie volkomen normaal kan zijn, plm. 70 per minuut. Om deze vorm van hartblok te ontdekken, is het electrocardiographische onderzoek onontbeerlijk.

Alleen bij de eerste vorm komen de bij diphtherie zo beruchte aanvallen van Adams-Stokes voor.

Bij onze gevallen is vijfmaal een compleet blok met een hoge-, vijfmaal met een uitgesproken lage- en viermaal met een normale ventrikel-frequentie gevonden. Bij één geval ging het compleet blok met lage ventrikel-frequentie (40 p.m.) over in een tachycardie van 130 p.m.

De, voor het compleet A-V blok zo typische, langzame pols komt dus bij diphtherie lang niet altijd voor. De polsfrequentie is dus inderdaad geen goede leiddraad voor het diagnosticeren van een compleet atrio-ventriculair blok.

Daar het compleet atrio-ventriculair blok vaak met de dood eindigt, heeft men de oorzaak van de dood in de aandoening van het geleidings-systeem gezocht. Dit lijkt niet erg logisch, daar dezelfde stoornis, veroorzaakt door coronairsclerose redelijk goed wordt verdragen; in ieder geval nooit zo snel lethaal verloopt als bij de diphtherie. Hoewel men aanvankelijk heeft gemeend verband te kunnen leggen tussen pathologisch-anatomische afwijkingen en het klinische hartblok, is dit later van alle kanten tegengesproken (o.a. A m e n o m y a).

Een ander feit, dat tegen deze opvatting pleit, is de vondst, dat — ondanks herstel van de geleiding bij het hartblok — de patient toch overlijdt (A v i r a g n e t, L u t e m b a c h e r, L e S o u d i e r; L e p e s c h k i n; S p a n g; S m i t h).

Wat de prognose van het compleet hartblok met langzaam rythme zo slecht maakt, is een gelijktijdig optredende intra-ventriculaire geleidingsstoornis. Volgens L e p e s c h k i n treedt alleen bij het langzame rythme het bundelblok op.

Het is meer de totale myocardbeschadiging, die tot de dood leidt dan de uitsluitende localisatie van het proces in het geleidings-systeem.

Het compleet atrio-ventriculair blok werd bij onze zware toxische diphtherie-gevallen dikwijls gezien. Bij onze 30 patienten, overleden aan een zware toxische diphtherie, zagen we dertien maal een compleet blok optreden. Van de twee middelzware diphtheriegevallen, die deze afwijking toonden (fig. 13 en 18), is alleen het laatste genezen.

Steeds ging deze geleidingsstoornis gepaard met andere zware ECG-veranderingen. Twaalf maal bestond dit uit intra-ventriculaire geleidingsstoornissen (o.a. fig. 3 en 6) en tweemaal uit sterke ST-segment- en T-top veranderingen.

De complete A-V geleidingsstoornissen hadden dus een zeer ernstige prognose. Bij één patient (fig. 13) zagen we de geleiding zich herstellen, waarbij zich een laag voltage ontwikkelde. Ondanks dit herstel

van de electrocardiographische afwijkingen, dat zich ook uitte in een herstel van het ST-segment, de T-top en de terugkeer van de R-top in de thoracale afleidingen, is de patient overleden. Het electrocardiographische beeld in de CF-afleiding was typisch voor een voorwandinfarct. Bij de tweede patient herstelde de geleiding zich en is de patient genezen (fig. 18).

Een typisch voorbeeld van een diphtheriepatient met een compleet hartblok, met langzaam ventrikelrythme, is het volgende geval (fig. 2.):

Een meisje van 4 jaar werd met een zware circulatiestoornis in de infectie-afdeling opgenomen. Patientje was een week voordien ziek geworden. Ze werd thuis met diphtherieserum behandeld, de laatste dagen was ze echter gaan braken en klagen over buikpijn.

Bij onderzoek bleek de diphtherie genezen te zijn. Het kind maakte echter een zwaar zieke indruk; ze was bleek, koud, cyanotisch en had een slechte huidturgor. De pols was niet te voelen. Het hart was naar links vergroot; de harttonen waren zacht maar zuiver, de frequentie was zeer wisselend. Patientje werd behandeld met atropine-injecties en ephedrine per os, echter zonder resultaat. Het ECG toonde op de 7de ziektedag sterke afwijkingen, er was een bundelblok aanwezig, tevens leek er tijdelijk een partieel blok te bestaan, dit ging echter spoedig over in een compleet A-V blok. In de thoracale afleidingen ontbrak de R-top en was de T-top negatief. De ventrikelfrequentie bedroeg 24 p.m., die van het atrium 170 p.m. De volgende dag was het ECG in hoofdzaak ongewijzigd, alleen waren de P-top en de T-top veel hoger geworden, terwijl de frequentie van het atrium tot 200 en van de ventrikel tot 40 p.m. gestegen was. Het patientje ging achteruit, kreeg aanvallen van Adams-Stokes. Er bestond een sterke oligurie. Op de 9de ziektedag werd het electrocardiographische beeld zeer grillig. De P-toppen werden onregelmatig van hoogte en frequentie, terwijl de ventrikelslagen afwisselend van een rechter- en een linker bundelbloktipe waren. Enkele uren later toonde het ECG een rechter bundelblok. Een dag later is patientje overleden.

4. DE ST-SEGMENT VERANDERINGEN IN DE STANDAARDAFLEIDINGEN.

Deze verandering wordt evenals de T-top verandering dikwijls gevonden. Het ST-segment toont meestal een daling (Cookson), beginnend in de derde, daarna optredend in de tweede en eerste afleiding. De volgorde is dezelfde als die van de T-top verandering. De afwijking wordt het sterkst in de tweede afleiding. Deze verandering van het tussenstuk kan gecombineerd voorkomen met T-top afwijkingen. Het is meestal zo, dat de ST-segment verandering in alle standaardafleidingen gelijk gericht is, d.w.z. een daling vertoont. De negatieve T-toppen ontstaan dikwijls juist in aansluiting aan deze daling van het ST-segment. De T-toppen worden als het ware door de daling van het ST-segment „meegetrokken”.

Vooral de combinatie van een ST-segment verandering met een geleidingsstoornis is een slecht voorteken.

Een elevatie van het ST-segment wordt behalve bij het bundelblok slechts zelden gezien. Z a d o c-K a h n zag éénmaal een typische Pardeeboog in zijn serie.

Tot de afwijkingen, die wij bij diphtherie het veelvuldigste gezien hebben, moeten we de ST-segment veranderingen rekenen. Hierbij zijn de ST-segment afwijkingen, die voorkomen bij de intra-ventriculaire geleidingstoornissen, niet gerekend.

Het blijkt, dat deze veranderingen zelden solitair optreden. Wij zagen dit solitair optreden slechts tweemaal. Het kwam hier voor in de tweede en de derde afleiding. Meestal gingen de veranderingen van het ST-segment gepaard met afwijkingen van de T-top.

Als we de veranderingen indelen naar de verschillende combinatie-mogelijkheden in de standaardafleidingen, blijkt uit tabel VI, dat deze afwijking slechts éénmaal in de eerste of de tweede afleiding alleen voorkomt. In de derde afleiding alleen zagen we daarentegen acht maal een ST-segment verandering optreden. De prognose van deze afwijking, voorkomend in één van de drie standaardafleidingen, is gunstig, daar geen sterfgevallen voorkwamen.

Zodra deze afwijking in meerdere afleidingen tegelijk optrad, werd de prognose ongunstiger. De combinatie van deze afwijking in de eerste en de tweede afleiding werd vijfmaal gezien, waaronder één sterfgeval. De combinatie van de eerste en de derde afleiding werd slechts éénmaal gezien; ook deze patient is overleden. De combinatie van de tweede en de derde afleiding werd tien maal gezien, waaronder drie sterfgevallen voorkwamen. Een even slechte prognose had deze afwijking bij het voorkomen in alle standaardafleidingen tegelijk. Van de 15 patienten zijn er 5 overleden. Het betrof hier uitsluitend klinisch zware gevallen.

Driemaal zagen we deze ST-segment afwijkingen aan het ontstaan van een bundelblok voorafgaan (fig. 6), tweemaal zagen we het bundelblok zich zonder voorafgaande ST-segment verandering ontwikkelen. Het merendeel van de intra-ventriculaire geleidingsstoornissen bestond reeds bij het eerste onderzoek, zodat de ontstaanswijze hiervan niet was na te gaan.

Bij de besproken ST-segment verschuivingen, die bij diphtherie worden waargenomen, is het wel opvallend, dat deze practisch altijd in alle afleidingen gelijk gericht zijn.

De verschuiving is meestal naar beneden gericht (35 maal) en veel minder dikwijls naar boven (7 maal). Slechts eenmaal zagen we ST-segment veranderingen, die in de eerste en derde afleiding tegengesteld waren, zoals we dat bij coronairinsufficiëntie zien.

Een typisch voorbeeld van de verschuivingen van het ST-segment werd waargenomen bij de volgende patient (fig. 9):

Een jongen van 13 jaar werd in de infectie-afdeling opgenomen. Hij had sinds 2 dagen keelpijn en kreeg een dikke hals. Het kind was nooit tegen diphtherie ingeënt.

Bij het onderzoek vonden we een ziek kind met een oedemateuse zwelling van de hals, die tot op het borstbeen reikte. Er bestond geen stridor. De

pols had een goede vulling, was regulair, terwijl de frequentie 120 p. min. bedroeg. In de keel was een uitgebreid beslag zichtbaar op de tonsil en het palatum molle. In het hart en de longen werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. In de keeluitstrijk werden diphtheriebacillen aangetoond. De urine bevatte albumen en urobiline, in het sediment werden leucocyten gevonden. In het ECG, dat op de 3de ziektedag werd opgenomen, werden geen afwijkingen gezien. Er bestond een links-overwegen, de T-toppen waren in de thoracale afleidingen zeer hoog. Na enige dagen ontstond een palatumverlamming. Het ECG van de 6de ziektedag toonde duidelijke afwijkingen, in de eerste en tweede afleiding was een depressie van het ST-segment ontstaan, in de derde afleiding was een scherp negatieve T-top aanwezig. De thoracale afleidingen waren onveranderd. Er ontwikkelde zich een serumexantheem. Op de 10de ziektedag was de ST-segment verschuiving in de eerste afleiding sterker geworden, er was nu ook in de tweede afleiding een negatieve T-top ontstaan. In de thoracale afleidingen nam de hoogte van de R-top en de T-top af. Op de 13de ziektedag was een begin van herstel zichtbaar, in de derde afleiding werd de T-top weer positief, de T_I daarentegen was negatief geworden. In CF₂ was de R-top zeer laag. Enkele dagen later, de 21ste ziektedag, ontstond een beeld, dat deed denken aan een achterwandinfarct n.l. een depressie van ST_I en een elevatie van ST_{III}, terwijl het ST-segment in CF₄ gedaald was. In de volgende dagen herstelde het ECG zich langzamerhand, wel bleef de R-top in CF₂ nog laag. Patient is genezen ontslagen.

5. T-TOP VERANDERINGEN IN DE STANDAARD-AFLEIDINGEN.

Deze verandering is uitvoerig beschreven door Nathanson; Shookhoff en Taran; e.a. In ons land door v. Buchem en Polak Daniëls; Dauwe.

De T-top verandering kan met en zonder ST-segment verandering optreden. Deze T-top verandering bestaat uit een afplattung, een biphasisch- of een negatief worden.

De lichtste afwijking is de negatieve T_{III}; ernstiger zijn de negatieve T_I en T_{II}.

Meestal krijgt men het volgende beeld:

Eerst wordt de T_{III} negatief, daarna de T_{II} en tenslotte de T_I (Spang). Het herstel van het electrocardiogram heeft in omgekeerde volgorde plaats (van Buchem en Polak Daniëls).

Een geïsoleerde, scherp negatieve T-top kan zeer veel lijken op de bekende coronaire T-top van het hart-infarct (Lepeschkin, Spang). Deze anomalie wordt volgens van Buchem en Polak Daniëls wel gecombineerd gezien met een Q-top; volgens Spang nooit.

Een negatieve T_{II} alleen komt niet voor, terwijl de T_I en T_{III} wel afzonderlijk negatief kunnen zijn (Zadoc Kahn).

Een opvallend hoge T-top is dan als pathologisch te beschouwen, als deze tijdens de ziekte uit een normale T-top ontstaat, of als deze ontstaat tijdens de overgang van een abnormaal ST-segment naar een normaal tussenstuk (Spang).

De prognose van de solitair optredende T-top afwijking is gunstig

en zeker gunstiger dan wanneer deze optreedt gecombineerd met ST-segment veranderingen.

We moeten ons echter wel goed realiseren, dat een betrekkelijk gunstige T-top of ST-segment verandering altijd over kan gaan in de ernstigste vorm van een geleidingsstoornis. Slechts het electrocardiographische serie-onderzoek bij een patient is van betekenis voor het stellen van een prognose.

Met de ST-segment verandering behoort de T-top verandering in ons materiaal tot de meest voorkomende afwijking bij diphtherie.

In 15 gevallen zagen we deze afwijking solitair optreden. Het betrof hier uitsluitend een verandering van de T III. De prognose is gunstig, sterfgevallen kwamen bij deze patienten niet voor.

(Een negatieve T-top in de derde afleiding op zichzelf werd hierbij niet medegerekend. Alleen duidelijke veranderingen tijdens de observatieduur golden als afwijking.)

Naast het solitair optreden van een T-top verandering, werd herhaaldelijk de combinatie met ST-segment veranderingen gezien. (De T-top veranderingen bij de intra-ventriculaire geleidingsstoornissen zullen hierbij niet worden besproken.)

Dikwijls zien we bij diphtheriepatienten het volgende verloop. Als eerste verschijnsel ontstaat een depressie van het ST-segment in alle standaardafleidingen. In de tweede afleiding is deze depressie het sterkst uitgesproken. We zouden kunnen spreken van een „depressed ST-type” (K a t z). Bij herstel van het ST-segment ontstaat een negatieve T-top in alle standaardafleidingen. Het ST-segment trekt als het ware de T-top omlaag. We zien hier het „depressed ST-type” overgaan in het „inverted T-type”.

Deze, bij de coronairinsufficiëntie beschreven, veranderingen zien we dus ook bij de diphtherie ontstaan met dit verschil echter, dat het bij de coronairinsufficiëntie het „elevated ST-type” is, dat overgaat in het „inverted T-type” en niet het „depressed ST-type”, zoals wij dat zagen.

De combinatie van T-top verandering en ST-segment verandering zagen we in totaal 43 maal. In tabel VI staan de verschillende combinatie-mogelijkheden afgebeeld.

Driemaal trad een verandering van de T I alleen op. Steeds ging deze verandering gepaard met sterke ST-segment afwijkingen in twee of drie standaardafleidingen. De prognose is slecht; alle patienten zijn overleden.

In de tweede afleiding alleen veranderde de T-top slechts éénmaal; hierbij bestond een ST-segment verandering in de tweede en derde afleiding.

De verandering, die het veelvuldigst gezien werd, was de T-top ver-

andering in de derde afleiding (19 gevallen). Sterfgevallen kwamen hierbij niet voor. De complicerende ST-segment verandering ontstond meestal ook in de derde afleiding (8 gevallen); bij twee gevallen betrof dit alle standaardafleidingen; bij drie gevallen alleen de eerste en tweede afleiding. De resterende gevallen toonden viermaal een tijdelijk negatieve T-top in de CF₂-afleiding, éénmaal een hoge T-top in de tweede en derde afleiding en éénmaal een tijdelijke negatieve P-top in de tweede en derde afleiding.

Bij één geval deed zich de T-top verandering alleen voor in de eerste en tweede afleiding. Hierbij ontstond de begeleidende ST-segment afwijking in alle standaardafleidingen.

De combinatie van deze afwijkingen in de eerste en derde afleiding kwam niet voor; de combinatie van de tweede en derde afleiding werd vijfmaal gezien.

Een veel ongunstiger prognose bleek deze afwijking te hebben bij optreden in alle standaardafleidingen. Van de 14 patienten zijn 7 overleden. De ST-segment verandering trad hierbij gewoonlijk ook in alle afleidingen op (tienmaal).

Een typisch voorbeeld van T-top verandering werd waargenomen bij patient no. 15, die bij de veranderingen van de elektrische as besproken is. (zie fig. 4).

Een bijzondere plaats onder de T-top veranderingen bij diphtherie wordt ingenomen door de hoge T-top. Hierbij zien we tijdens de klinische observatie de hoogte van de top sterk toe- of afnemen. Een hoogteverandering van 0,4 mV is geen uitzondering. Bij één patient ontstond zelfs een hoogte van 1,5 mV. Deze patient overleed kort na binnenkomst in het ziekenhuis. Het electrocardiogram toonde verder een hoge P-top in de tweede en derde afleiding, terwijl het ST-segment in deze afleidingen een elevatie van 0,3 mV toonde.

Bij twee gevallen was de hoge T-top de enige electrocardiographische afwijking. In het merendeel van de gevallen ging de hoge top gepaard met andere electrocardiogram-afwijkingen (13 maal) en wel 7 maal met ST-segment veranderingen (o.a. fig. 11); bij drie gevallen kwam tevens een hoge P-top te voorschijn en éénmaal een negatieve P-top.

De betekenis van de hoge T-toppen, die meestal in de eerste en tweede afleiding optraden, is niet duidelijk. Is dit een uiting van een stoornis in het vegetatieve zenuwstelsel óf is het een gevolg van een myocard-beschadiging?

6. VERANDERING VAN DE QT-AFSTAND

Een verlenging van de elektrische systole (de QT-tijd) komt bij diphtherie nog al eens voor (Spang; Hegglin).

Een verandering van de QT-afstand hebben we bij diphtherie tien

maal waargenomen. Het betroffen hier uitsluitend klinisch ernstige diphtheriegevallen; van deze 10 patienten (o.a. fig. 2, 3, 4, 11) zijn er 7 overleden. De verandering, bestaande uit een verlenging, bereikte niet altijd een t.o.v. de polsfrequentie pathologische waarde (fig. 11). De grootste lengte van de QT-tijd was 0,44 sec. Bij één van de patienten (fig. 4) bestond eerst een QT-lengte van 0,4 sec. bij een polsfrequentie van 90 per minuut. Na twee dagen was de QT-tijd teruggelopen op 0,32 sec. bij eenzelfde polsfrequentie.

Deze verandering kwam steeds voor in combinatie met andere ernstige ECG-afwijkingen, zoals geleidingsstoornissen en sterke ST-segment- en T-top veranderingen.

7. RHYTHME-STOORNISSEN.

A. *Het atrio-ventriculair rythme.*

Het atrio-ventriculair rythme wordt bij diphtherie zelden gevonden. Misschien is in figuur 3, in de tweede afleiding van het op de 11de ziektedag opgenomen ECG, een kortdurend atrio-ventriculair rythme aanwezig.

B. *de interferentie-dissociatie.*

Een bijzondere vorm van dissociatie is de bij diphtherie zo zeldzaam gevonden interferentie-dissociatie. Dit kan een vorm zijn, waaronder het compleet blok met snel kamerrhythme optreedt (Spang).

Deze afwijking werd door ons viermaal waargenomen. Van deze 4 patienten zijn 2 overleden. Bij hen ging de interferentie-dissociatie over in een compleet A-V blok (o.a. fig. 3).

Bij de beide genezen gevallen duurde deze dissociatie slechts zeer kort.

Het betrof hier het reeds eerder besproken zware ziektegeval (fig. 4), dat genas via sterke ST-segment- en T-top veranderingen en laag voltage; en ten tweede een middelmatig zwaar ziektegeval, dat tijdens de reconvalescentie kortdurend het beeld van een Wilsonblok vertoonde (fig. 6).

C. *Respiratoire arhythmie.*

De respiratoire arhythmie, die volgens sommigen (Blacher) vooral in de reconvalescentie van de diphtherie voorkomt, heeft wel een uitgesproken gunstige prognose (Smith; Spang). Het staat nog lang niet vast, of deze arhythmie bij de diphtherie vaker voorkomt dan normaal.

Seckel wees op het sterk positieve Aschner-phaenomeen in de reconvalescentie, dat met de respiratoire arhythmie op een sterke vaguswerking kan wijzen.

Deze rhythmeverandering zagen we nooit bij de ernstigste vormen van diphtherie; deze trad uitsluitend op bij de lichtere gevallen, zowel

solitair als gecombineerd met andere ECG-veranderingen; deze anomalieën waren echter steeds betrekkelijk gering. Het betrof in hoofdzaak het ST-segment en de T-top.

D. *Sinustachycardie.*

Een sinustachycardie wordt in het begin der ziekte dikwijls gevonden (Zadoc-Kahn; Smith). De polsfrequentie is meestal 120—150 per minuut, over het algemeen hoger dan met de temperatuur overeenkomt. Blijft de polsfrequentie hoog, ondanks het dalen van de temperatuur, dan kunnen electrocardiographische veranderingen verwacht worden (Spang).

In ons materiaal werd de sinus-tachycardie bij 57 gevallen gevonden (45,1 %). Over het algemeen was het geen ongunstig verschijnsel.

Enkele dagen na het begin van de ziekte zagen we de polsfrequentie dalen en in overeenstemming komen met de temperatuur; soms echter bleef de pols te frequent; dikwijls was dit de voorbode van ernstige myocardbeschadigingen. Zo zagen we b.v. bij een geval op de 4e ziektedag een sinustachycardie van 140 per minuut bij een temperatuur van 37°. Op de 7e dag sloeg deze tachycardie om in een bradycardie, die bleek te berusten op een compleet A-V blok.

E. *Sinusbradycardie.*

Een sinusbradycardie is in het acute stadium van de ziekte een zeldzaamheid; tijdens de reconvalescentie komt het meer voor (Leete; Schwenen), ook zonder dat hier direct sprake is van een hartblok.

Bij deze bradycardiën moeten we altijd bedacht zijn op een atrio-ventriculaire dissociatie. Deze zal door electrocardiographisch onderzoek aangetoond moeten worden.

De echte sinusbradycardie zagen wij een enkele keer optreden in het acute stadium van de ziekte, maar meestal in de reconvalescentie, beginnend in de 2e en 3e ziekte-week. Dit ging soms samen met een hypotensie. Wij zagen vijfmaal een duidelijke bradycardie optreden; bij 3 gevallen ging dit niet met electrocardiographische veranderingen gepaard; bij 2 gevallen wel.

Merkwaardig is, dat deze verandering alleen bij volwassenen werd gezien.

F. *Extrasystolen.*

Extrasystolen treden bij diphtherie dikwijls op. We zien dit verschijnsel in hoofdzaak in de reconvalescentie; het heeft voor de prognose weinig te betekenen.

Dikwijls zien we het echter gecombineerd optreden met geleidingsstoornissen; het is in dat geval een onderdeel van de algemene myocard-

aandoening. Zowel auriculaire- als ventriculaire extrasystolen komen voor; de eerste soort echter veelvuldiger dan de tweede.

Wij zagen de auriculaire- en ventriculaire extrasystolen ongeveer even dikwijls optreden. In totaal werd dit verschijnsel slechts 16 maal geregistreerd.

Daar het optreden van de extrasystolen zeer onregelmatig is en de duur wisselend, kunnen vele extrasystolen aan de registratie ontsnappen, daar een ECG slechts een moment-opname is. Waarschijnlijk komen er dus veel meer extrasystolen voor, dan uit de getallen blijkt.

Auriculaire extrasystolen werden slechts 7 maal electrocardiographisch geregistreerd. Deze gingen altijd gepaard met andere electrocardiographische afwijkingen, welke bijna steeds van ernstige aard waren. Van de 7 patienten zijn er dan ook 3 overleden.

Ventriculaire extrasystolen werden 8 maal aangetroffen. Deze afwijking ging eveneens steeds gepaard met ernstige ECG-afwijkingen. Van de 8 patienten overleden er 4.

G. *Ventriculaire tachycardie.*

De ventriculaire tachycardie is soms moeilijk te onderscheiden van ventrikelfibrillatie. Bij deze laatste zijn de kamercomplexen meer wisselend van vorm. De prognose van de ventriculaire tachycardie is zeer slecht. Het is dikwijls een terminaal verschijnsel en kan gepaard gaan met aanvallen van Adams-Stokes (Begg; Andersen; McCulloch; Dauwe; Marvin; Neubauer).

Wij namen deze afwijking driemaal waar; deze patienten zijn allen overleden. Adams-Stokes' aanvallen kwamen hierbij niet voor.

H. *Ventrikelfibrillatie.*

Ook deze afwijking is een voorbode van de naderende dood. Wij konden dit slechts éénmaal vastleggen. Waarschijnlijk zou de ventrikelfibrillatie veel meer gezien worden, als men de kans had deze eindtoestanden electrocardiographisch te volgen. Dit is echter gewoonlijk niet mogelijk. Bij ons geval no. 23 zagen we de ventriculaire tachycardie overgaan in een ventrikelfibrilleren, waarna de patient overleed (fig. 7).

Een meisje van 1 jaar was 4 dagen voor de opname in het ziekenhuis verkouden geworden. Ze had een loopneus. Het kind werd daarna hees en kreeg het benauwd.

Bij het onderzoek werd een zwaar ziek kind gevonden, dat hees was, maar geen stridor had. Het kind zag er bleek cyanotisch uit. De pols was regulair en aequaal, de frequentie bedroeg 140 p. min. In de keel waren grote beslagen op de tonsillen en het palatum zichtbaar. In het hart, de longen en de buik werden geen afwijkingen gevonden. Het kind werd behandeld met serum, in totaal 16000 E, en zuurstofinhalatie. Het ECG toonde op de 4de ziektedag geen afwijkingen. Op de 6de ziektedag werd het kind onrustig. Het ECG vertoonde toen een linker bundelblok en een compleet A-V blok. Het kind ging snel achteruit en overleed tijdens het opnemen van het ECG; zodoende waren we in staat deze laatste momenten te registreren. Het ECG, de derde afleiding, toonde eerst een ventriculaire tachycardie en tenslotte een ventrikelfibrillatie.

Josephthal doet mededeling van een diphtheriepatient, bij wie de ventrikelfibrillatie genezen is.

I. Atriumfibrillatie.

Atriumfibrillatie komt bij diphtherie voor, maar is toch vrij zeldzaam. Parkinson; Price en Mackenzie; Hume en Clegg hebben gevallen van een atriumfibrillatie bij diphtherie beschreven; alle met lethale afloop. Deze schrijvers hebben deze arhythmie door middel van de venapolsregistratie aangetoond. Neubauer en Zado-Kahn hebben enkele electrocardiographisch gecontroleerde voorbeelden van atriumfibrillatie bij diphtherie medegedeeld. De prognose van deze afwijking bleek bij diphtherie zeer ongunstig, vooral wanneer het electrocardiogram reeds afwijkingen vertoonde. Soms trad het echter op als voorbijgaande afwijking, hierbij werden dan geen andere electrocardiographische afwijkingen gevonden.

In ons materiaal komt geen enkel voorbeeld van atriumfibrillatie voor.

J. Flutter.

Flutter komt bij diphtherie slechts zelden voor. Wij waren in de gelegenheid één geval waar te nemen. Het ontstond in de 7e ziekteweek. De voorafgaande ECG-veranderingen en hypotensie waren reeds grotendeels hersteld.

Hier volgt de verkorte ziektegeschiedenis (fig. 17):

Een vrouw van 24 jaar werd in de infectie-afdeling opgenomen. Zij had drie weken tevoren diphtherie gekregen, waarvoor seruminjecties gegeven waren. Op de 7de ziekte dag had zij klachten gehad over pijn links in de borst en linker arm. Deze arm voelde moe aan en kon later niet goed opgetild worden. Patientte heeft geen last gehad van beklemmdheid of benauwdheid. Zij heeft geen hartkloppingen gehad. Nadien ontwikkelde zich een palatumverlamming.

Bij onderzoek werd een bleek meisje gevonden, die in een matige voedingstoestand verkeerde. Er was geen cyanose of dyspnoe aanwezig. De pols was regulair, aequaal en week, de frequentie bedroeg 92 p. min. De bloeddruk bedroeg 90/60. In de keel werden geen afwijkingen meer gevonden. Het hart was niet vergroot, de 2de harttoon was verdubbeld, de P_2 geaccentueerd. Er waren geen geruisen aanwezig. In de longen en de buik werden geen afwijkingen gevonden. De urine toonde geen afwijkingen. In het ECG, opgenomen op de 22ste ziekte dag, bleken sterke afwijkingen aanwezig te zijn: de TI was vlak en er bestond een depressie van het ST-segment in de tweede en derde afleiding. In de thoracale afleidingen was de T-top vlak en de R-top zeer laag. De keeluitstrijk bleek geen diphtheriebacillen te bevatten. Het ECG toonde op de 33ste ziekte dag een verbetering. De ST-segmentverandering was verdwenen; de T-top was in de standaard-afleidingen zeer vlak, in de thoracale afleidingen negatief. Het hart was enkele dagen later verbreed; de harttonen waren luid, de 2de harttoon was verdubbeld. Er werden veel extrasystolen gevonden. De lever was vergroot en drukpijnlijk. Op de 37ste ziekte dag toonde het ECG een flutter met een 2—1 A-V blok. De bloeddruk bedroeg toen 130/90. Patientte werd behandeld met digitalis 3 x 150 mg per dag. Op de 45ste ziekte dag bestond de flutter nog steeds. Het A-V blok wisselde herhaaldelijk van 3—1 op 5—1 en omgekeerd. Op de 48ste dag was de flutter verdwenen, op de 83ste ziekte dag waren de overige ECG-afwijkingen verdwenen. De bloeddruk was verder niet veranderd (130/80). Patientte is genezen.

De flutter had hier 10 dagen geduurd.

K. *Paroxysmale tachycardie.*

Een paroxysmale tachycardie is een zeldzaam verschijnsel bij diphtherie. Is het aanwezig, dan gaat het gepaard met ernstige electrocardiographische afwijkingen (Spang; Begg; v. Kiss; Marvin).

Deze rhythmestoornis werd door ons niet waargenomen.

8. *DE THORACALE AFLEIDINGEN.*

In de literatuur zijn nog slechts weinig mededelingen verschenen over de veranderingen, die in de thoracale afleidingen bij diphtherie kunnen ontstaan. Nehb en Ball beschrijven negatieve T-toppen. Lepeschkin beschouwt deze negatieve T-toppen boven het sternum tezamen met een negatieve T II en T III als teken van een verlengde contractieduur in de rechter ventrikel, terwijl een negatieve T-top boven de ictus met een negatieve T I opgevat wordt als teken van een verlengde contractietoestand in de linker ventrikel.

Van Buchem heeft afwijkingen gevonden aan de R-top van de CF₂-afleiding.

Het was aan de hand van de veranderingen, die we in de standaardafleidingen hebben gevonden, te verwachten, dat de thoracale afleidingen ook vele afwijkingen zouden vertonen.

Bij ons onderzoek, waarbij wij gebruik maakten van de CF-afleidingen en wel speciaal de CF₂ en CF₄, hebben wij de volgende veranderingen gevonden:

- A. ST-segment veranderingen.
- B. T-top veranderingen.
- C. R-top veranderingen.

We zullen deze veranderingen achtereenvolgens bespreken.

A. *ST-segment veranderingen.*

(Als pathologisch werd gerekend een verplaatsing van het ST-segment groter dan 0,2 mV boven- of 0,1 mV beneden de iso-electrische lijn).

Bij zestien gevallen werd deze afwijking gevonden. Het betrof hier 14 maal een verplaatsing van het ST-segment naar beneden en 2 maal naar boven (fig. 13 en 14). Meestal werden de veranderingen zowel in CF₂ als CF₄ geregistreerd; slechts viermaal zagen we het alleen in de CF₄-afleiding optreden.

De zo juist beschreven afwijking ging practisch altijd gepaard met andere ernstige ECG-afwijkingen. In de standaardafleidingen vonden we 14 maal een sterke ST-segment verplaatsing in 2 of 3 afleidingen; 12 maal naar beneden gericht (o.a. fig. 2, 3, 12) en slechts 2 maal naar boven; 13 maal T-top veranderingen en 8 maal geleidingsstoornissen. In de thoracale afleidingen kunnen we tevens andere afwijkingen vinden. Zo zagen we 9 maal een ontbreken of zeer laag worden van de R-top (o.a. fig. 2, 12, 13) en eveneens 9 maal een verandering van de T-top.

Het is dus niet te verwonderen als blijkt, dat we bij deze veranderingen, die alle duiden op ernstige myocardbeschadigingen, een hoge mortaliteit vinden. Van de 16. patienten zijn er 10 overleden.

De beschreven ST-segment veranderingen duiden, evenals we bij de coronairvatafsluiting zien, op een verse myocardbeschadiging.

B. T-top veranderingen

In de thoracale afleidingen zagen we herhaaldelijk veranderingen van de T-top.

Daar we in de normale thoracale afleidingen dikwijls een negatieve T zien in CF2, is het niet eenvoudig een grens te trekken tussen het normale en het pathologische. Als pathologisch werd gerekend een duidelijke verandering van de T-top in de loop van de observatietijd. In CF4 is een negatieve T-top steeds als pathologisch te rekenen.

Bij kinderen beneden 10 jaar echter is een negatieve T-top, zowel in CF2 als CF4 een normaal verschijnsel. Ook hier zullen alleen die veranderingen, die we tijdens het serie-onderzoek zagen ontstaan, medegerekend worden.

In ons materiaal toonden 23 patienten T-top veranderingen, en wel 20 in de CF2- en 19 in de CF4-afleiding. Uitsluitend in de CF2-kwam het 4 maal en alleen in de CF4-afleiding 3 maal voor (o.a. fig. 15).

Deze afwijking bleek bijna steeds gepaard te gaan met andere ernstige ECG-afwijkingen: 11 maal met geleidingsstoornissen (o.a. fig. 3, 11 en 13); 16 maal met veranderingen van het ST-segment of de T-toppen in de standaardafleidingen (o.a. fig. 8 en 11); 4 maal ging dit gepaard met een lichte afwijking b.v. een tijdelijk negatieve T III.

Bij 10 van de 23 patienten ging de verandering van de T-top gepaard met een ST-segment verplaatsing in de thoracale afleidingen. Van deze 10 zijn er 7 overleden (o.a. fig. 13).

Opvallend is wel, dat een geïsoleerde verandering van de T-top dus zonder afwijkingen in de standaardafleidingen practisch niet voorkwam. Wij zagen het slechts éénmaal.

Daar van de 23 patienten met afwijkingen van de T-top in de thoracale afleidingen er 12 overleden zijn, moeten we deze afwijking bij diphtherie dus als prognostisch ongunstig beschouwen.

C. *R-top* verandering.

Een opvallende afwijking, die we in de thoracale afleidingen tegenkwamen, was het veranderen van de initiale opslag, de *R-top*. Deze typische afwijking vonden we uitsluitend bij de ernstigste diphtheriegevallen. Van de 23 patienten, die deze afwijking vertoonden, zijn er 19 overleden.

Gaan we na, wanneer deze electrocardiographische afwijking gezien wordt, dan blijkt, dat dit steeds bij ernstige stoornissen in de standaardafleidingen was; 13 maal traden geleidingsstoornissen op; tevens werden steeds sterke veranderingen van het ST-segment gevonden.

De afwijking aan de *R-top* bestond 15 maal uit een volledig ontbreken van de top (o.a. fig. 12); 2 maal in de CF₂-, éénmaal alleen in de CF₄-afleiding. Bij 5 gevallen zagen we tijdens de observatie de top weer te voorschijn komen (o.a. fig. 3, 4, 8, 13); slechts één van hen is genezen. De overige 8 vertoonden een zeer lage *R-top* (o.a. fig. 4), of een *R-top*, die tijdens de ziekte afnam in grootte. Regel was een hoogte van 0,1 tot 0,2 mV.

De combinatie van de *R-top*- met ST-segment- en T-top veranderingen in de thoracale afleidingen werd als volgt gevonden. Bij 10 gevallen was de *R-top* afwijking de enige verandering (o.a. fig. 9), 4 maal ging het gepaard met een negatieve T-top (o.a. fig. 4, 8, 17); 5 maal met een daling van het ST-segment en een negatieve T-top (o.a. fig. 2, 3, 12); 2 maal alleen met een ST-segment depressie en 2 maal werd een afwijking gevonden, die typisch is voor het voorwand-infarct (fig. 13 en 14), n.l. een ontbreken van de *R-top* en een sterke elevatie van het ST-segment. Bij deze laatste 2 gevallen waren de standaardafleidingen zeker niet karakteristiek voor een voorwandinfarct.

De eerste patient, geval no. 87 (uitvoerig beschreven aan het eind van hoofdstuk III), toonde eerst een elevatie van het ST-segment in de tweede en derde afleiding. Later ging dit over in een depressie in alle standaardafleidingen (fig. 13). Dit geval is zo merkwaardig, mede omdat het een duidelijk herstel van de electrocardiographische afwijkingen vertoont, zowel in de standaard-, als in de thoracale afleidingen. Het ST-segment herstelde zich, uitgezonderd in de thoracale afleidingen. Het totaal A-V blok en het laag voltage verdwenen, terwijl de *R-toppen* in de CF-afleidingen terugkwamen. Ondanks dit herstel in het ECG is het patientje overleden.

De tweede patient, geval no. 113, toonde in de standaardafleidingen, behalve een laag voltage ook een depressie van het ST-segment en een negatieve T-top in de tweede en derde afleiding (fig. 14).

Een goed voorbeeld van de sterke wisseling in de electrocardiographische afwijkingen, die we bij diphtherie zagen is geval no. 11 (fig. 3).

Het betrof hier een meisje van 17 jaar, dat 10 dagen voor de opname in de infectie-afdeling ziek was geworden met keelpijn. Op de tweede ziekte-dag zette de hals op. Patientte kreeg toen serum toegediend, in totaal werd 52000 E gegeven. Het meisje was nooit tegen diphtherie ingeënt. Een broertje van deze patientte was kort tevoren tengevolge van een circulatiestoornis na diphtherie overleden.

Het meisje maakte een zieke indruk, was bleek, had ingevallen ogen, praatte zachtjes en had een duidelijke palatumverlamming. Er bestond geen cyanose of dyspnoe. In de keel waren resten van een beslag te zien. In de longen werden geen afwijkingen gevonden. Het hart was zowel naar rechts als links iets vergroot, de harttonen waren zuiver. De pols was regulair en aequaal, de frequentie bedroeg 106 p. m. De lever was niet vergroot. Er waren petechiën te zien op de schouders. De keeluitstrijk bleek diphtheriebacillen te bevatten. Het eerste ECG, dat op de 11de ziekte-dag werd opgenomen, toonde een rechter bundelblok en een interferentie-dissociatie. Enkele uren later veranderde het beeld totaal, er was een compleet A-V blok aanwezig met een bundelblok. Het QRS-complex kreeg een M-vorm. Aan de P-toppen waren eveneens afwijkingen te zien, er werden zowel positieve als negatieve toppen gevonden. Het derde ECG, dat op de 11de ziekte-dag werd opgenomen, liet een afwisselen van twee QRS-complex-typen zien, een rechter bundelblok en een type met M-vormige QRS-complexen. Bij het rechter bundelblok bleek de artio-ventriculaire geleiding intact, de P-toppen waren negatief (nodaal rythme?). Op de 12de ziekte-dag zagen we alleen de M-vormige QRS-complexen optreden, er bestond verder een compleet A-V blok. In de thoracale afleidingen werden toen opvallende afwijkingen gevonden, de R-top ging wisselen in hoogte, bij het éne ventrikelcomplex was de R-top normaal, bij het volgende ontbrak de R-top volledig. In de aparte afbeelding van CF₄ is deze wisseling mooi te zien. Op de 13de ziekte-dag toonde het ECG in principe dezelfde afwijkingen in de standaardafleidingen, het beeld was dat van een arborisation-blok. In de thoracale afleidingen echter ontbrak de R-top volledig. Op de 14de ziekte-dag was het beeld weer geheel anders, er bestond toen een linker bundelblok met compleet A-V blok. In de thoracale afleidingen was de R-top weer aanwezig, terwijl het ST-segment een zeer sterke depressie vertoonde. De patientte overleed op de 15de ziekte-dag.

De merkwaardige vondst van het afwisselend wel en niet aanwezig zijn van de R-top in de thoracale afleidingen werd door ons slechts éénmaal gedaan. Het ST-segment veranderde tijdens deze R-top wisseling niet.

Het is niet eenvoudig na te gaan, welke betekenis we moeten toekennen aan de veranderingen van de R-top. Er zijn, voor zover na te gaan, twee mogelijkheden, die deze R-top verandering kunnen verklaren. Het kan zijn, dat het ontbreken van deze top een gevolg is van een sterke myocardbeschadiging. We zouden deze beschadiging dan moeten vergelijken met die, welke ontstaat door coronairthrombose; speciaal bij het voorwandinfarct vinden we immers ook dit ontbreken van de R-top. De elevatie van het ST-segment komt bij beide toestanden voor, bij diphtherie echter zien we deze laatste verandering lang niet altijd (fig. 13 en 14), dit pleit dus tegen de overeenkomst met het voorwandinfarct. Wat er eveneens tegen pleit, is het feit, dat de R-top dikwijls niet geheel verdwijnt, maar een hoogte blijft houden van 0,1 tot 0,2 mV.

De tweede mogelijkheid is, dat de R-top daling ontstaat door het

plotseling optreden van een linker bundelblok. Bij deze afwijking kan de R-top boven de rechter ventrikel ook zeer laag worden of zelfs verdwijnen. Voor deze laatste opvatting kunnen we steun vinden bij geval no. 132 (deze patient is aan het eind van hoofdstuk III beschreven: voor de ECG afwijkingen zie men figuur 21, voor de bloeddrukveranderingen figuur 25). Bij deze patient werden alle thoracale afleidingen (CF) gemaakt. Deze afleidingen tonen een verandering van de R-top in CF1—3, zeer waarschijnlijk berustend op een linker bundelblok.

Een uitspraak doen over de betekenis van de R-top veranderingen kunnen we nog niet, hiervoor zullen we bij de patienten niet alleen alle thoracale- maar ook de unipolaire extremitet-afleidingen moeten maken.

Vatten we de resultaten van dit onderzoek samen, dan zien we, dat van de 124 patienten, die electrocardiographisch vervolgd werden, 37 zijn overleden. Van deze 37 patiënten zijn 28 aan een circulatiestoornis overleden en 9 aan andere oorzaken; 7 van de 28 zijn aan de z.g. vroege hartdood overleden, de overige 21 aan de z.g. late hartdood.

Van de 7 patienten, die aan de vroege hartdood overleden zijn, had slechts één een normaal ECG; één had ECG-afwijkingen, die de dood niet konden verklaren (fig. 10); bij 2 ontwikkelden zich eerst de klinische symptomen van circulatiestoornis en pas later de ECG-afwijkingen (fig. 7); bij drie patienten ontstonden deze gelijktijdig; bij één hiervan waren de ECG-veranderingen licht, n.l. zeer hoge T-toppen en een elevatie van het ST-segment in de tweede en derde afleiding.

Bij de late hartdood is de samenhang tussen symptomen van circulatiestoornis en ECG-veranderingen moeilijk na te gaan, daar hier niet voldoende op gelet is. Bij zeven patienten was dit verband niet meer na te gaan, bij acht patienten traden de ECG-afwijkingen en de klinische symptomen tegelijk op; bij vier patienten ontstonden eerst de ECG-afwijkingen; bij twee gingen de klinische symptomen aan de ECG-veranderingen vooraf.

Van de 87 genezen patienten hadden 26 noch ECG-afwijkingen noch klinische symptomen; 59 hadden ECG-afwijkingen zonder klinische symptomen en 2 hadden bij de ECG-afwijkingen klinische symptomen van circulatiestoornis.

2. HET VERLOOP VAN DE BLOEDDRUK BIJ ERNSTIGE DIPHTHERIE

De arteriële bloeddruk toont bij diphtherie en ook bij andere infectieziekten als roodvonk en mazelen typische veranderingen. Het meest bekend zijn de bloeddrukdalingen; deze worden over het algemeen op-

gevat als een uiting van de myocardbeschadiging. Veel minder bekend zijn de bloeddrukstijgingen, die bij de genoemde infectieziekten eveneens zijn waar te nemen (v. K i s s; F r o m m; W e s e l m a n n). Deze bloeddrukstijging is tijdelijk en treedt op tussen de 10e en 40e ziekte-dag. De stijging kan zowel in het begin van de ziekte als pas later optreden.

Gaan we na, wat de oorzaak van deze bloeddrukschommeling kan zijn, dan vinden we als oorzaak voor de daling van de bloeddruk aangegeven:

1. *De myocarditis* (v o n K i s s). Het beschadigde hart zou hierbij niet in staat zijn de druk in de grote circulatie op peil te houden. Dat we hierdoor geen longoedeem zien optreden, wordt verklaard door het feit, dat het rechter hart sterker is aangetast dan het linker, waardoor dus een stuwning vóór het hart zou ontstaan. Deze theorie wordt gesteund door het vroegtijdige optreden van electrocardiographische afwijkingen en door de leverzwelling, die we dikwijls voor de dood zien optreden.

2. De bloeddrukdaling kan ontstaan door een *periphere circulatiestoornis*; of dit centraal of peripheer wordt veroorzaakt, is in deze beschouwing van minder belang. Het ziektebeeld wordt hierbij beheerst door het shock-syndroom en de gevolgen hiervan. Het hart en de veranderingen aan dit orgaan zijn hierbij op de tweede plaats geraakt en komen daardoor op gelijke hoogte te staan met de parenchymateuse veranderingen in andere organen als de lever en de nier.

Deze opvatting wordt gesteund door de klinische symptomen, zoals het uiterlijk van de patient, de koude, licht cyanotische huid met slechte turgor, het verhoogde haemoglobine-gehalte als symptoom van bloedindikking, de oligurie en andere symptomen.

3. *Een combinatie van beide bovengenoemde factoren* kan ook bloeddrukdaling ten gevolge hebben. Het bepalen van het aandeel, dat elk der factoren afzonderlijk in het syndroom heeft, is zeer moeilijk. Toch lijkt het tegenwoordig mogelijk enig licht in dit ingewikkelde samenstel van factoren te brengen.

De oorzaken, die voor de bloeddrukstijging worden aangegeven, zijn zeer verschillend. De volgende theorieën zijn hierover naar voren gebracht.

1. C a t e l beschouwt de bloeddrukstijging als een gevolg van een stoornis in de nierdoorbloeding. Hij noemt dit *angiopathia renalis diphtherica*.

2. F r o m m meent, dat de bloeddrukstijging het gevolg is van een hyperadrenalinaemie. Deze mening is gebaseerd op de bijnieronderzoek-

kingen bij diphtherie en op de hyperglycaemie, die in het begin van de ziekte bestaat.

3. W e s e l m a n n ziet de bloeddrukstijging als uiting van een allergische reactie. Hij ziet de stijging optreden bij de serumziekte.

Vatten we het voorafgaande samen, dan kunnen we zeggen, dat de bloeddrukveranderingen óf door myocardverandering óf door periphere circulatiestoornis worden veroorzaakt.

Aan de hand van ons materiaal is getracht een indruk over het bloeddrukverloop te krijgen. Doordat de diphtheriepatienten in het Zuider Ziekenhuis pas werden opgenomen in een ernstig, herhaaldelijk terminaal stadium en bij de overige patienten geen systematische bloeddrukmetingen werden verricht, is hiervoor aanvulling gezocht bij de patienten, die in het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen waren opgenomen.

In totaal is bij 15 ernstige gevallen de bloeddruk voldoende lang vervolgd om een oordeel te rechtvaardigen. Van deze 15 patienten zijn 7 overleden. De bloeddrukveranderingen kunnen we schematisch als volgt weergeven:

15 patienten	{	8 genezen	{	3 bloeddrukstijging, vervolgens daling en herstel;
				5 bloeddrukdaling met navolgend herstel;
		7 overleden	{	1 bloeddrukwisseling;
				2 bloeddrukstijging tot vlak voor de dood;
				4 progressieve bloeddrukdaling.

Bij de 8 genezen patienten zagen we steeds een bloeddrukdaling optreden. De daling betrof zowel de systolische als de diastolische druk, zodat de polsdruk ongeveer gelijk bleef. Een daling van 125/80 naar 90/45 was een heel gewoon verschijnsel. Een daling van de systolische druk beneden 80 mm Hg wordt als zeer kritisch aangegeven en zou een zeer slechte prognose hebben. De laagste waarde bedroeg bij onze genezen gevallen 100—90/60—50, slechts éénmaal werd een daling tot 80/60 geregistreerd.

Bij 3 van de 8 genezen patienten ging een bloeddrukstijging aan de daling vooraf, zoals F r o m m dit beschreven heeft. De bloeddrukstijging trad in het begin van de eerste week op, terwijl de daling begon tegen het einde van de eerste week en in de loop van de tweede week. Deze

daling duurde 1 tot 2 weken, zodat de bloeddruk zich tussen de 3e en 4e week weer herstelde. Na 5 weken was de uitgangswaarde weer bereikt.

Merkwaardig is het verloop bij patient no. 129. Hier ontstond eerst een bloeddrukstijging om later in een daling over te gaan; na het herstel van de normale bloeddruk steeg deze nog verder, zodat er zelfs een hypertensie optrad. De bloeddruk bedroeg op de 51e dag zelfs 180/120. Na een half jaar was deze druk gedaald tot 150/100. In fig. 23 is het bloeddrukverloop bij deze patient weergegeven. Urineafwijkingen hebben bij deze patient slechts van de 11e tot de 21e dag bestaan.

Het bloeddrukverloop bij de 7 overleden patienten was eveneens opvallend. Bij één patient (no. 126) wisselde de bloeddruk; tijdens de kortdurende observatie werd een bloeddruk geregistreerd van 90/50 en 135/50. In de anamnese van deze patient kwam echter een hypertensie voor, zodat de gevonden normale waarde hier zeker op een bloeddrukdaling wijst. Twee patienten toonden een bloeddrukstijging. Het betrof hier zeer ernstige vormen van diphtherie. De stijging was vrij aanzienlijk en bedroeg voor de systolische druk 40 mm Hg bij patient no. 133 (fig. 26) en 15 mm Hg bij patient no. 120. Vier patienten toonden een progressieve bloeddrukdaling. Bij hen daalde de systolische druk tot onder de critische waarde van 80 mm Hg en bereikte waarden van 70—80 mm Hg voor de systolische en van 40—50 mm Hg voor de diastolische druk.

Wij zullen trachten ons een indruk te vormen over de oorzaak van de bloeddrukverandering aan de hand van de beschikbare gegevens. Zoals we uit de literatuur hebben gezien, zijn er twee mogelijkheden: de bloeddrukverandering zou een gevolg kunnen zijn van de afwijkingen aan het hart, de myocarditis. De bloeddrukdaling zou er door verklaard kunnen worden; de stijging echter niet. Het zou ook mogelijk kunnen zijn, dat de bloeddrukverandering het gevolg is van de perifere circulatiestoornis, de shocktoestand, waarin het organisme verkeert. Zowel de vroegtijdige bloeddrukstijging als de daarop volgende daling zouden hiermede verklaard kunnen worden.

We zullen een vergelijking maken van het tijdstip, waarop de bloeddruk verandert, met het tijdstip, waarop het electrocardiogram afwijkingen gaat vertonen om de oorzaak van de bloeddrukverandering te onderzoeken. Tegen deze methode van onderzoek zijn wel bezwaren aan te voeren. De bloeddrukdaling kan immers zowel een symptoom van de shock als van de myocarditis zijn. Bij de shock kunnen we deze daling echter niet als vroegsymptoom beschouwen.

Een tweede bezwaar wordt gevormd door de electrocardiographische veranderingen. Immers deze electrocardiographische veranderingen zijn geen uitsluitend symptoom van myocarditis, daar vele van deze

ECG-afwijkingen ook gezien worden bij veranderingen in de metabole toestand van de hartspeer, zoals bij myxoedeem, tetanie, pellagra enz. Het is niet bekend, welke ECG-verandering een bloeddrukdaling geeft en welke niet. Van de tachycardieën is dit wel bekend, maar van de andere ECG-veranderingen niet.

Ondanks deze bezwaren bleek een vergelijkend onderzoek toch nuttig te zijn en zoals we later zullen zien, zijn er wel degelijk enkele conclusies uit te trekken.

In het onderstaande overzicht is de volgorde weergegeven, waarin de genoemde bloeddruk- en ECG-veranderingen waargenomen zijn. Dit is nagegaan bij de reeds eerder genoemde 15 gevallen van ernstige diphtherie.

Overzicht van de chronologische volgorde, waarin de electrocardiographische- en de bloeddrukveranderingen optreden.

- I. Gelijktijdig optreden van ECG- en bloeddrukveranderingen.
4 gevallen: nos. 101, 120, 121 en 126. (2 overleden).
- II. Eerst ECG-, later bloeddrukveranderingen.
4 gevallen: nos. 127, 128, 129 en 130. (2 overleden).
- III. a. Eerst bloeddruk-, later ECG-veranderingen.
4 gevallen: nos. 115, 125, 132 en 135. (2 overleden).
b. Bloeddrukverandering bij slechts geringe ECG-veranderingen.
3 gevallen: nos. 131, 133 en 134. (1 overleden).

Uit groep I zijn 2 gevallen (nos. 121 en 126) slecht te beoordelen, daar zij zo laat in het ziekenhuis zijn opgenomen, (respectievelijk op de 21e en 10e ziektedag), dat we ons geen oordeel meer konden vormen over het begin van de ziekte. Bij het geval no. 120 gingen de electrocardiographische veranderingen gepaard met een stijging van de bloeddruk. Het vierde geval toonde op de 3e dag reeds een bloeddruk van 90/70 bij nog slechts geringe ECG-veranderingen.

Uit groep II zouden we kunnen concluderen, dat de bloeddrukdaling het gevolg is van de electrocardiographische afwijkingen, die zouden berusten op een myocard-laesie. Het merkwaardige verloop van de bloeddruk bij geval no. 129 (fig. 23) pleit hiertegen.

Het betrof hier een man van 41 jaar, die 31.12.'46 ziek was geworden met keelpijn; 4.1.'47 werd hij in de infectie-afdeling opgenomen.

Patient maakte een zwaar zieke indruk, was cyanotisch en had een sterke oedemateuse zwelling van de hals. Het palatum was zo sterk gezwollen, dat de tonsillen onzichtbaar waren; op het palatum was een uitgebreid

beslag te zien. Door de enorme zwelling van de keel was de respiratie bemoeilijkt. De pols was regulair en aequaal, de frequentie bedroeg 90 p. min. De bloeddruk bedroeg 140/100. Aan het hart waren geen afwijkingen gevonden. In de longen en de buik werden geen afwijkingen gevonden. In de urine bleek de eiwitreactie negatief en de urobilinereactie positief. De keeluitstrijk was positief op diphtheriebacillen. Tijdens de intraveneuze seruminjecties vertoonde patient een kortdurende collapstoestand. In totaal kreeg hij 440.000 E serum en bovendien dagelijks nog 200.000 E penicilline toegediend. Het ECG toonde op de 6de ziektedag een depressie van het ST-segment en een vlakke T-top in de tweede en derde afleiding. Deze veranderingen waren op de 11de ziektedag weer verdwenen. De bloeddruk, die aanvankelijk gestegen was tot 160/85, daalde in de volgende 3 dagen tot 125/65 en bereikte daarna, op de 20ste ziektedag, zijn laagste waarde 100/60. Het ECG toonde op de 18de ziektedag een negatieve T I en T II en 3 dagen later vlakke T-toppen in alle standaardafleidingen. Er ontwikkelde zich een palatumverlamming. In het oedeemgebied van de hals en op de injectieplaatsen waren petechiën zichtbaar. Stuwingsverschijnselen zijn nooit zichtbaar geweest. In het hart werden nooit afwijkingen gevonden. Na de 20ste ziektedag steeg de bloeddruk aanvankelijk tot de normale druk 120/70, op de 29ste dag tot 145/105. Het ECG toonde toen echter nog sterke afwijkingen, namelijk een depressie van het ST-segment in eerste- en tweede- en negatieve T-top in alle standaardafleidingen. In de thoracale afleidingen toonde het ST-segment alleen een lichte elevatie in CF2. Deze veranderingen waren op de 34ste ziektedag nog sterker uitgesproken. Ondanks dit feit was de bloeddruk nog verder gestegen, n.l. tot 170/110. We konden een orthostatistische factor als oorzaak voor de ECG-afwijkingen uitsluiten door aan te tonen, dat de afwijkingen na een intraveneuze gynergeen-injectie niet verdwenen. Op de 51ste ziektedag werd de hoogste bloeddrukwaarde gevonden, n.l. 180/120. Het ECG begon zich toen te herstellen, er bestond een depressie van het ST-segment in de tweede- en een negatieve T-top in de tweede en derde afleiding. De veneuse druk en de circulatietijd waren steeds normaal geweest. Na ontslag uit het ziekenhuis kreeg patient een parese van armen en benen. Bij controle van de patient, een half jaar na het begin van de ziekte, bedroeg de bloeddruk 150/100 en toonde het ECG geen afwijkingen meer.

De initiale bloeddrukstijging werd voorafgegaan door electrocardiographische afwijkingen (ST-segment- en T-top veranderingen). Tijdens de daarop volgende bloeddrukdaling verdwenen deze afwijkingen om opnieuw te voorschijn te komen op het diepste punt van de bloeddrukdaling. Deze patient toonde tijdens de hypotensie en de daarop volgende hypertensie practisch dezelfde electrocardiographische veranderingen. Dit is wel een opvallende waarneming. Ook hieruit blijkt het onafhankelijke gedrag van de bloeddruk.

Deze zelfde onafhankelijkheid bleek ook tijdens het herstel van de 8 overlevende patienten; 6 van deze patienten toonden eerst een herstel van de bloeddruk en pas veel later van het electrocardiogram.

Al deze waarnemingen pleiten voor het feit, dat de electrocardiographische veranderingen niet de oorzaak zijn van de bloeddrukdaling bij diphtherie.

Bij groep III kunnen we de bloeddrukdaling niet door een myocardbeschadiging verklaren; deze bloeddrukdaling gaat hier immers aan de electrocardiographische veranderingen vooraf. De oorzaak van de bloeddrukdaling moet hier dus wel in de toestand van de periphere

vaten gezocht worden. Bij twee patienten (o.a. fig. 24) bleven de ECG-veranderingen zelfs zeer gering, terwijl de daling van de bloeddruk toch belangrijk was.

Nog even moet de aandacht gevestigd worden op een bijzonder geval (fig. 26). Hier werd tot vlak voor de dood, op de 5de ziekte dag, een bloeddrukstijging geconstateerd. Deze patient toonde het typische shock-syndroom, zoals we dat bij de traumatische shock kennen. Er bestond een bloedindikking, het Hb-gehalte bedroeg 112 % en het aantal erythrocyten 6.000.000. (Deze patient staat als geval no. 133 aan het eind van dit hoofdstuk beschreven).

Een goede indruk van het verloop van de bloeddruk- en electrocardiographische veranderingen krijgt men in fig. 27 (geval no. 135). We zagen hier op de 8e en 9e ziekte dag een bloeddrukverandering optreden, eerst een stijging (maximum op de 9e dag), daarna een daling, waarbij de bloeddruk een minimum bereikte tussen de 12e en 14e dag. In deze tijd zagen we voor het eerst lichte electrocardiographische veranderingen optreden, beginnende met een negatieve T III en overgaande in een depressie van het ST-segment in de standaardafleidingen. Het dieptepunt van deze afwijkingen werd bereikt op de 21e dag, toen de bloeddruk zich al weer aan het herstellen was.

Uit deze figuur 27 blijkt dus, dat er wel verband tussen beide veranderingen bestaat. De bloeddrukveranderingen treden echter eerder op en herstellen zich ook vlugger dan de electrocardiographische afwijkingen. Deze electrocardiographische veranderingen volgen dus op de bloeddrukveranderingen.

We kunnen ons het bloeddruk-verloop als volgt voorstellen: na een stijging van de druk in de eerste dagen volgt in de tweede week een vrij sterke daling. In deze phase ontstaan de electrocardiographische veranderingen. De bloeddrukdaling betreft zowel de systolische als de diastolische druk. De polsdruk, die aanvankelijk nog normaal blijft, (soms zelfs verhoogd), daalt pas enige tijd voor de dood.

De patient kan overlijden in het begin van de ziekte, in de phase van de bloeddrukverhoging, het ziektebeeld komt dan overeen met een shocktoestand, waarbij de electrocardiographische veranderingen gering zijn of zelfs geheel ontbreken. Ook kan de patient overlijden in het stadium van een bloeddrukverlaging. In deze phase zien we de sterkste ECG-afwijkingen optreden.

3. DE VENEUSE DRUK BIJ DIPHTHERIE

Zoals in hoofdstuk I besproken is, vinden we in de literatuur slechts weinig mededelingen over het verloop van de veneuse druk bij diphtherie. Toch is de kennis van deze druk van groot belang bij het opsporen van de oorzaak van de circulatiestoornis.

Met deze onderzoekingsmethode is het wellicht mogelijk te diffe-

rentieren tussen een cardiale- en een periphere genese van de circulatiestoornis.

Als deze circulatiestoornis teruggebracht moet worden op een insufficiëntia cordis ten gevolge van de myocarditis, kunnen we bij deze toestanden een verhoogde veneuse druk verwachten; berust de circulatiestoornis echter op een shocktoestand, dan kunnen we een normale of lage veneuse druk verwachten.

Daar we pas laat op de gedachte zijn gekomen de circulatiestoornis bij diphtherie eventueel door een shocktoestand te verklaren en de diphtherie-epidemie toen reeds ten einde liep, waren we niet meer in staat veel bepalingen van de veneuse druk te verrichten. Zodoende beschikken we slechts over weinig getallen. De uitkomsten van deze onderzoeken zijn echter zo opvallend, dat we niet willen nalaten ze hier te vermelden.

Bij 5 patienten zijn regelmatig metingen van de veneuse druk verricht volgens de directe methode van Moritz-Tabora. Geen enkele maal werd een verhoogde veneuse druk gevonden. Van deze 5 patienten zijn 2 overleden (nos. 128 en 132). Ondanks het feit, dat deze beide patienten aan een „late hartdood” stierven, waarbij de hartafwijkingen op de voorgrond stonden, was de veneuse druk normaal (fig. 22, 25). Bij 2 andere patienten (nos. 129 en 130), die een toxische diphtherie hadden doorgemaakt met ernstige ECG-veranderingen en een sterke bloeddrukdaling, was de veneuse druk eveneens normaal. De vijfde patient had een licht verlopende diphtherie; ook bij deze bleek de veneuse druk normaal.

Hoewel we uit dit geringe aantal waarnemingen niet te veel conclusies mogen trekken, pleit de gevonden normale druk voor een periphere- en tegen een cardiale oorzaak van de circulatiestoornis.

Deze opvatting vindt steun in enkele klinische waarnemingen. Het is ons n.l. herhaaldelijk opgevallen, dat de periphere vaten gecollabeerd waren, zodat een venapunctie mislukte; bij een haemoglobinebepaling kostte het ons moeite om met de vingerprik bloed op te vangen. Zowel de normale veneuse druk als de genoemde klinische waarnemingen pleiten voor een periphere circulatiestoornis.

Voor deze opvatting zouden we ook steun kunnen vinden in de verlenging van de circulatietijd bij een normale veneuse druk, die gevonden is bij één van de overleden patienten (no. 128). De circulatietijd, gemeten met de saccharinemethode, was in het begin van de ziekte, op de 6e en 9e dag gemeten, 10 sec., terwijl dit op de 13e en 15e dag 20 sec. bedroeg. Aanvankelijk bestond hier dus een periphere circulatiestoornis, die aanleiding gaf tot bloeddrukdaling en ECG-verandering; pas tegen het einde van de ziekte trad hierbij een insufficiëntie van het hart op, zich uitend in een verlenging van de circulatietijd. Deze insufficiëntia cordis lijkt dus eerst secundair te ontstaan.

4. STOFWISSELINGSSTOORNISSEN BIJ DIPHThERIE

Uit hoofdstuk I is gebleken, dat bij diphtherie vele stofwisselingsstoornissen voorkomen. Het zijn speciaal de water-, chloor- en ureumhuishouding en de mineraal-stofwisseling, die sterk gestoord zijn.

Van de patienten uit het Zuider Ziekenhuis zijn slechts enkelen op deze problemen onderzocht. Daar deze stofwisselingsstoornissen voor de beoordeling van de circulatie van groot belang zijn, hebben we aanvulling gezocht bij de patienten van het Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen. Het onderzoek van de mineraal-stofwisseling leverde technische moeilijkheden op, zodat we ons over de kalium- en natriumstofwisseling geen goed oordeel hebben kunnen vormen.

De water-, chloor- en ureumhuishouding kon wel onderzocht worden. Hoewel het aantal patienten, bij wie dit onderzoek verricht werd, niet groot is, waren de afwijkingen zeer constant en zo opvallend, dat mededeling ervan gerechtvaardigd schijnt.

Bij 7 patienten zijn chloor- en ureumbepalingen gedaan in bloed en urine. (Tabel VII). Hierbij werden de volgende kenmerkende afwijkingen gevonden:

Het *ureumgehalte van het bloed* bleek in het begin van de ziekte altijd licht verhoogd (tussen 0,7 en 1 g/L). Bij het herstel van de patient zakte het ureumgehalte vrij snel tot de norm (no. 135, fig. 27). Overleed de patient echter, dan steeg het ureumgehalte vlak voor de dood in zeer korte tijd tot hoge waarden. Patient no. 132 (fig. 25) had een ureumgehalte van 1 g/L op de 7e dag. Op de dag van overlijden, de 10e ziektedag, dus drie dagen later, bedroeg het ureumgehalte 4 g/L. De oligurie, die tegelijk bestond, kan deze stijging slechts ten dele verklaren. De sterk negatieve stikstofbalans zal hier mede schuldig aan zijn.

Het *ureumgehalte in de urine* was in het begin van de ziekte zeer hoog. Bij patient no. 135 bereikte het zelfs waarden van 45 g/L. Bij genezing van het proces zagen we de uitscheiding van ureum geleidelijk dalen (fig. 24 en 27). Deze daling van de uitscheiding hield gelijke tred met de daling van het ureumgehalte in het bloed. Ook bij overlijden van de patient daalde de ureumuitscheiding in de urine; het ging hier echter gepaard met een sterke stijging van het ureumgehalte in het bloed. De nierfunctie liep hier dus snel achteruit.

De slechte nierfunctie kan een gevolg zijn van een slechte nierdoorstroming of van een directe nierbeschadiging. De eerste factor moet wel een grote rol spelen, daar de bloeddruk tegen het einde van de ziekte zeer lage waarden bereikt. De laatste factor moet echter ook een rol spelen, daar men bij de „toxische” diphtherieën sterke urine-

afwijkingen ziet; deze bestaan uit sterke albuminurie en sedimentafwijkingen (leucocyten, erythrocyten en cylinders). Het lijkt waarschijnlijk, dat een combinatie van beide factoren de oorzaak zal zijn van de oligurie en anurie, die we vlak voor de dood zien optreden.

De oligurie, die in het begin van de ziekte optrad (geval no. 135), bestond bij goede nierfunctie en moet dus extrarenaal verklaard worden. Een lage bloeddruk was in deze periode van de ziekte nog niet aanwezig; deze kan dus ook niet de oorzaak van de oligurie zijn (fig. 27). (Bij genezing van de patient zagen we de oligurie plaats maken voor een normale diurese).

Zouden we de oorzaak van deze oligurie in een shock-toestand mogen zoeken? Voor deze opvatting bestaan vele argumenten, o.a. het verloop van de arteriale bloeddruk, de veneuse druk en, zoals uit het volgende zal blijken, de zouthuishouding.

TABEL VII.

Ureum- en chloorgehalte in het bloed en de urine in het begin en het einde van de ziekte.

	B L O E D		U R I N E	
	Ureum g/L	Chl. mg aeq/L	Ureum g/L	Chl. mg aeq/L
Geval Nr. 126 †	1.5			
„ „ 128 †	1.3 ~ 3.7	98.6 ~ 91.6	20 ~ 15	85 ~ 13
„ „ 131	0.7 ~ 0.5	97.5 ~ 101.3	34 ~ 15	22 ~ 192
„ „ 132 †	1 ~ 4	86.9 ~ 89.8	35 ~ 14	25 ~ 20
„ „ 133 †	1	88.4	19	6.2
„ „ 134	0.7 ~ norm.	84.1 ~ norm.	53 ~ norm.	5 ~ norm.
„ „ 135	0.8 ~ 0.37	93.4 ~ 101	45.5 ~ 14.3	37.5 ~ 264

Het chloridegehalte van het bloed en de urine ondergaat eveneens sterke veranderingen (Tabel VII). Bij 6 patienten is dit onderzocht; steeds zijn dezelfde afwijkingen gevonden.

Het *chloridegehalte in het bloed* was altijd te laag. Dit bedroeg in het begin van de ziekte plm. 90 mg. aeq/L. De laagste waarde werd gevonden bij patient no. 134, het bereikte hier 84,1 mg aeq/L; de hoogste waarde bij patient no. 128 met 98,6 mg aeq/L.

Bij herstel van de patient werd na verloop van enige dagen het normale niveau weer bereikt. Bij overlijden daarentegen bleef het chloridegehalte van het bloed steeds laag.

Het *chloridegehalte in de urine* toont zeer kenmerkende afwijkingen.

In het begin van de ziekte werden over het algemeen lage waarden gevonden, een gehalte van plm. 5 mg aeq/L was geen uitzondering. Bij genezing steeg het chloridegehalte van de urine sterk. Patient no. 131 toonde een stijging van de chloride-uitscheiding van 22 tot 192 mg. aeq/L. Overleden de patienten echter, dan bleef de chloride-uitscheiding gering (fig. 25) of daalde sterk (fig. 22).

Een duidelijke stijging in de chloor-uitscheiding is als een prognostisch gunstig verschijnsel te beschouwen (zie ook Borst). Geval no. 135 (fig. 27) is hiervan een typisch voorbeeld. Dit geval is ook daarom zo buitengewoon leerzaam, omdat de genoemde toename in de chloor-uitscheiding op de 10e ziektedag optrad, terwijl de electrocardiographische afwijkingen pas later ontstonden en hun hoogtepunt hadden op de 21e dag. We kunnen deze veranderingen beschouwen als gevolg van de shocktoestand. Het verloop van het chloridegehalte in het bloed en de urine is weergegeven in de figuren 24, 25, 26 en 27.

5. KORT OVERZICHT VAN ENKELE ZIEKTEGESCHIEDENISSEN MET DE VERSLAGEN VAN HET PATHOLOGISCH-ANATOMISCH ONDERZOEK

Hier volgen de korte ziektegeschiedenissen en de verslagen van het pathologisch-anatomisch onderzoek van 11 patienten. Van deze 11 patienten zijn 5 (nos. 69, 84, 87, 120, 123) afkomstig uit het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam en 6 (nos. 125, 126, 127, 128, 132, 133) uit het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Geval no. 69. Een jongen van 14 jaar werd 23.3.'44 in de Infectie Afdeling opgenomen. Hij bleek 8 dagen te voren ziek te zijn geworden met klachten over hoofdpijn, keelpijn en een loopneus. Op de 2de ziektedag ontwikkelde zich een dikke hals. Op de 7de ziektedag kreeg patient voor het eerst serum. Bij binnenkomst in het ziekenhuis bleek de patient ernstig ziek. Er bestond een lichte stridor. De hals was sterk oedemateus gezwollen, waarbij het oedeem zich uitstrekte tot op het borstbeen. De polsfrequentie was 110 p. min., regulair en aequaal, er viel een lichte dicrotie op. De temperatuur bedroeg 39°. De keel bleek sterk oedemateus gezwollen, er waren grote beslagen op de tonsillen, overgrijpend op de uvula en het weke verhemelte. Het hart vertoonde een lichte vergroting naar links en rechts. De harttonen waren normaal. In de longen en de buik werden geen afwijkingen gevonden. Het keelonderzoek bleek positief op diphtherie. Patient kreeg in de kliniek 27000 E serum met dagelijks 200 mg. Vit. C. Op de 10de ziektedag ontstond een palatumverlamming. Patient ging op de 13de ziektedag klagen over pijn in de borst. De hartgrootte was onveranderd. De harttonen waren toen zeer zacht geworden.

Op de 14de ziektedag werd patient duizelig bij het rechtop zitten. De pols was regulair, week en vertoonde dicrotie, de frequentie bedroeg 80 p. min. Tijdens het onderzoek daalde de frequentie tot op de helft.

Het ECG, dat op deze dag was opgenomen, toonde een linker bundelblok en een 2 : 1 partieel A-V blok. De PQ-afstand bedroeg 0,36 (fig. 12).

Nadien ging patient braken en kreeg aanvallen van Adams-Stokes. Het ECG toonde op de 15de ziektedag een herstel van de A-V geleiding. Het linker bundelblok was nog onveranderd aanwezig. In de thoracale afleidingen

gen was de R-top afwezig in CF₂ en zeer laag in CF₄. Het ST-segment toonde in CF₄ een depressie van 0,3 mV. Bij onderzoek toonde het hart een vergroting naar links en rechts, de harttonen waren zacht, er was een galoprythme aanwezig. Korte tijd hierna is de patient overleden.

Bij de obductie (S 2071) werd het volgende gevonden. Het hart toonde een sterke dilatatie van de kamers, vooral rechtszijdig. De lever, de milt en de nieren waren groot en bloedrijk. Microscopisch toonde het hart celrijke (mononucleairen), oedemateuse haarden. Er was een beginnende histiocytair reactie aanwezig. Het weefsel was zeer bloedrijk. De nieren waren zeer bloedrijk en toonden tubulusdegeneratie. De glomeruli waren eveneens bloedrijk, maar toonden verder geen afwijkingen. In de longen bestond plaatselijk licht oedeem, er werd een oude tuberculeuse kaashaard gevonden.

Conclusie: Patient is na een toxische diphtherie overleden aan een z.g.n. late hartdood (15de ziektedag). Het ECG toonde geleidingsstoornissen met afwijking van de R-top in de thoracale afleiding. Bij obductie viel op een dilatatie van het hart, een sterke bloeiovervulling van het hart, de lever, de milt en de nieren, een degeneratie van de niertubuli en een myocarditis, die neiging tot genezing toonde.

Geval no. 84. Een jongen van 9 jaar was op 28.8.'44, de dag voor de opname in het ziekenhuis, ziek geworden met keelpijn, braken en diarrhoe. In Januari 1944 was hij door de huisarts tegen diphtherie gevaccineerd.

Bij onderzoek vonden we een ziek jongetje, dat nauwelijks compos mentis was. Er bestond een typische „burgemeestershals". In de keel was een uitgebreid, grauwwit beslag aanwezig op tonsillen, uvula en achterste pharynxwand. Het hart was niet vergroot, de harttonen waren zacht. In de longen en de buik waren geen bijzonderheden te vinden. Het keelonderzoek was positief op diphtherie. Het bloedbeeld was als volgt haemoglobine 90 %, erythr. 4.900.000, leuc. 21.900. Diff.: staafk. 5 %, segmentk. 84 %, lymph. 6 %, monoc. 5 %. Als therapie werd 24.000 E serum met sympathol en ouabaine gegeven. Het ECG toonde op de 2de ziektedag slechts een geringe afwijking, een lichte elevatie van het ST-segment in de tweede afleiding. Het patientje ging achteruit. Er bestond oligurie. Op de 4de ziektedag toonde het ECG een verbreding van S in de standaardafleidingen met verandering van het ST-segment, een elevatie in de eerste en tweede en een depressie in de derde afleiding. De R-top was in de thoracale afleiding veel lager geworden. De pols bleef zeer frequent. De urine bevatte albumen 1 $\frac{1}{2}$ 0/00 en urobiline. Patient ging achteruit, werd apathisch. Op de dag van overlijden, de 6de ziektedag, toonde het ECG een compleet artio-ventriculair blok met een zeer sterke depressie van het ST-segment in alle standaardafleidingen (het sterkste in de tweede afleiding). De T-top was negatief. In de thoracale afleiding was de R-top toen volledig afwezig.

Bij de obductie (S 2347) werd gevonden een gangraeneuse, ulcereuse tonsillitis en pharyngitis, een haemorrhagische diathese van de huid en het mediastinum. Er werden verder petechiën gevonden in het maagslijmvlies, de pleura en het epicard. Microscopisch werd in de tonsil en het palatum molle een enorme necrotiserende ontsteking met fibrinebeslag en bloeding gevonden. Het hart toonde geen infiltratie, het parenchym was licht gedegenegeerd (korrelige zwelling). De lever toonde eveneens parenchymdegeneratie. In de nieren waren nephrotische afwijkingen te vinden, gezwollen, gedegeneeerde tubuluscellen, tot zelfs een hyaline-druppelige degeneratie toe.

Conclusie: Patient is na een toxische diphtherie, ondanks vroegtijdige seruminjectie en vaccinatie, overleden aan een z.g.n. vroege hartdood. De klinische symptomen van de circulatiestoornis zijn vóór de ECG-afwijkingen ontstaan. Deze ECG-afwijkingen waren progressief en vooral op de laatste ziektedag zeer uitgesproken. Bij de obductie viel een sterke haemorrhagische diathese en een parenchymateuse degeneratie van het hart, de lever en de nieren op. Microscopisch stonden de veranderingen aan het hart op de achtergrond.

Geval no. 87. Een kindje van 15 maanden werd op 20.9.'44 opgenomen. Het patientje was toen drie dagen ziek, maar was reeds een week lang verkouden.

Bij onderzoek maakte het kind een zieke indruk, was cyanotisch. Er bestond een flinke stridor. Op de tonsillen waren kleine beslagen zichtbaar. In het hart, de longen en de buik werden geen afwijkingen gevonden. De keelwat was positief op diphtheriebacillen. De larynxstenose was van die aard, dat tracheotomie noodzakelijk was. Deze ingreep werd goed doorstaan. Nadien werd in totaal 20.000 E serum intramusculair toegediend. Daar het kind moeilijk slikte, werd sondevoeding gegeven. Op de 7de ziektedag ging het kind braken en werd apathisch. We dienden het kind daarom nog sympathol, ouabaïne en vitamine C toe. Het ECG, op de 9de ziektedag opgenomen, toonde een negatieve P-top, een compleet A-V blok, een incompleet linker bundelblok, ST-segment depressie en T-top veranderingen in de standaardafleidingen (fig. 13). In de thoracale afleidingen viel op een sterke elevatie van het ST-segment en een lage R-top (0.1 mV). Op de 11de ziektedag was deze R-top geheel afwezig. Er ontwikkelde zich toen een laag voltage. Het ECG op de 16de ziektedag opgenomen, toonde een duidelijke verbetering. De atrio-ventriculaire geleiding was hersteld. Het ST-segment keerde in de standaardafleidingen terug naar de iso-electrische lijn. Dit was nog sterker uitgesproken op de 19de ziektedag. Toen herstelden zich ook de T-top in de standaardafleiding en het ST-segment in de thoracale afleiding. Het kind ging er, na aanvankelijke verbetering, slechter uitzien. Het ECG op de 26ste ziektedag opgenomen, toonde nog verdere verbetering. De R-top was weer te voorschijn gekomen in de thoracale afleiding. Ondanks dit herstel overleed het kind op de 32ste ziektedag.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek beperkte zich tot het hart. Microscopisch was aan het endocard en de kleppen geen afwijking te zien. Ook het epicard had een normaal uiterlijk. De hartspier zelf leek wat mat, doch toonde geen duidelijk zichtbare haarden. Bij microscopisch onderzoek bleek er een vrijwel diffuse, hier en daar diffuus-haardvormige myocarditis te bestaan. Deze ontsteking had een overwegend haardvormig proliferatief karakter. Overal waren n.l. kleine bindweefsel-celhaardjes te zien. Bovendien waren er cellige (leucocytaire) ontstekingsinfiltraten, welke ook in het geleidingssysteem werden aangetroffen. De hartspiercellen zelf toonden plekgewijze degeneratieve veranderingen, verdwijning van de dwarsstreep, zwelling en homogenisatie van het myoplasma.

Conclusie: Het patientje, dat uitgebreide electrocardiographische afwijkingen toonde, is ondanks een duidelijk herstel van deze afwijkingen overleden aan een late harddood. Bij obductie werd een proliferatieve en ook cellige myocarditis gevonden met in verhouding geringe degeneratieve hartspiercelveranderingen.

Geval no. 120. Een man van 24 jaar werd 19.2.'46 in het ziekenhuis opgenomen. Patient was op 17.2.'46 ziek geworden met keelpijn en zwelling van de hals.

Bij onderzoek bleek patient zeer ziek. De ademhaling was bemoeilijkt door zwelling van de keel. Er bestond acrocyanose zonder dyspnoe. De polsfrequentie was 104, overigens was de pols regulair aequaal. De bloeddruk bedroeg 110/80. De hals was sterk gezwollen, het oedeem reikte tot op de borst. In de mond bestond een sterke peritonsillaire zwelling rechts met een groot beslag op de rechter tonsil, uvula en het peritonsillaire gebied. De zwelling leek op een keelabsces. Aan het hart, de longen en de buik werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. Hier en daar verspreid waren petechiën te zien. De keelwat was positief op diphtherie. In totaal kreeg deze patient 140.000 E serum. De urine bevatte veel eiwit, (4 ^0_{00}). Het sediment van de urine bevatte leucocyten, erythrocyten en cylinders. In de volgende dagen nam het oedeem van de hals af, terwijl de haemorrhagische diathese toenam. Het ECG, op de 3de dag opgenomen, toonde geringe afwijkingen: hoge P-toppen. Op de 4de dag ontstond een rechter bundelblok (fig. 16). De T III werd negatief, evenals de T-top in CF₂. Patient werd suf. Op de 5de ziektedag toonde het ECG een interferentie-dissociatie. Het ST-segment toonde in de eerste en tweede afleiding

een elevatie. De P-top was hoger geworden (0,3 mV). De bloeddruk steeg tot 135/75. Op de 6de ziektedag maakte patient een zwaar zieke indruk. Er bestond cyanose zonder dyspnoe. Zeer vele oude en verse bloedinkjes werden in het oedeemgebied, rond de hals, gevonden. De bloedings- en stollingstijd waren normaal. Het bloedbeeld toonde een sterke leucocytose met linksverschuiving. Het ECG toonde toen een verschuiving in de richting van het laag voltage. Het hart was niet vergroot, de harttonen waren wat dof. Er was geen vergrote lever aanwezig. Een kleine bloedtransfusie had geen effect. Patient overleed korte tijd hierna.

Bij de obductie (S 3031) werd het volgende gevonden: Macroscopisch viel op een ulcerreuse gangraeneuse tonsillitis met een pseudo-membraneuse pharyngitis en oedeem van epiglottis en larynx. Verder werd gevonden: interstitieel longemphyseem, mediastinaal emphyseem; een haemorrhagische pneumonie, een sterk haemorrhagische gastritis en bloedinkjes in de huid, het pericard, het epicard en het myocard. Microscopisch bleek de hartspeer normaal. De vaatwand in het myocard toonde oedeem met soms necrose en bloeding er om heen. De nier toonde tubulusdegeneratie. In deze tubuli was eiwitneerslag te zien. De bloedvaten waren sterk overvuld. In een nierpapil bestond een bloeding. De lever en milt waren zeer bloedrijk. De longen vertoonden talrijke bloedingen. Er bestond longoedeem, verder een bronchitis purulenta met bronchopneumonie, enkele bloedvaten waren volkomen necrotisch. De maag vertoonde bloedingen, destructie en oedeem van mucosa en submucosa. De tonsil had een necrotisch beslag met een oedemateuze submucosa en duidelijke necrose van de vaatwanden. De larynx vertoonde eveneens bloedingen met necrose van de vaatwand en de spieren.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat deze patient geleden heeft aan een toxische diphtherie en gestorven is aan een z.g.n. vroege hartdood. Het ECG toonde duidelijke progressieve afwijkingen; deze waren echter betrekkelijk gering.

Bij de obductie viel een haemorrhagische diathese in vele organen op. Het hart was normaal. De bloedvaten toonden sterke afwijkingen. Alle organen waren sterk met bloed overvuld. Er bestond longoedeem.

Geval no. 123. Een jongen van 17 jaar was op 26-9-'45 onder behandeling gekomen van de chirurgische polikliniek voor een panaritium na een verwonding met een zaag. De gegevens van de chirurgische afdeling zijn als volgt: de hand was enkele dagen na een zaagverwonding opgezet en pijnlijk geworden, vooral de duim. Bij wondrevisie bleek de wond tot op het bot door te gaan. Er werden enkele ontlastingsincisies verricht, waarbij echter geen pus gevonden werd. Op 27 September werd de onderarm dik, op 30 September bleek patient een pols van 38 te hebben. De wonduitstrijk bleek diphtheriebacillen te bevatten, de kweek op diphtherie was echter negatief. 1 October werd patient in de infectie-afdeling opgenomen.

Bij onderzoek maakte de patient een zeer zieke indruk, was volkomen apathisch, doch goed compos mentis. Er bestond een duidelijke cyanose, maar geen dyspnoe. Patient braakte telkens een klein beetje. De tonsillen waren matig groot, doch niet rood; er waren geen beslagen te zien. Het hart was naar links vergroot tot bijna in de voorste axillairlijn en naar rechts tot een vingerbreed naast de rechter sternaallijn. Bij auscultatie waren de harttonen zacht maar zuiver. De polsfrequentie bedroeg 38 per minuut, de pols was regulair. In de longen was rechts achter een verkorte percussietoon met verzwakt ademgeruis te vinden. In de buik bleek de lever vergroot en drukpijnlijk te zijn. Patient kreeg tot dusver cibazol. Deze therapie werd gestaakt en 20.000 E serum toegediend. De urine bevatte een spoor albumen en urobiline, het sediment bevatte enkele leucocyten en een enkele korrelcylinder. Het ECG, op de 5e ziektedag opgenomen, toonde een compleet atrio-ventriculair blok, een rechter bundelblok en een ontbreken van de R-top in de thoracale afleidingen. De P-top was klein en biphasisch.

De toestand van de patient bleef onveranderd. Op de 8ste ziektedag werd de polsfrequentie hoger, de patient klaagde over de maag. Korte tijd later is hij overleden.

Bij de obductie (S 2832) werd het volgende gevonden. Macroscopisch viel de sterke bloedstuwung in de lever en de milt op; tevens werd gevonden

een hydrothorax, een ascites en een praetibiaal oedeem. Microscopisch toonde het hart vooral afwijkingen in de wand van de rechter ventrikel, bestaande uit een lichte cellige infiltratie en fragmentatie, vacuolisatie en korreling van het protoplasma van de spiervezels. Tussen de spiervezels was vrij veel oedeemvocht aanwezig. De bloedvaten waren sterk overvuld en toonden oedeem van de wand. De milt was zeer bloedrijk, toonde oedeem van de trabekels. De lever was sterk met bloed gevuld, terwijl er een centrale leverkwabnecrose aanwezig was; er bestond leveroedeem, aantoonbaar door de duidelijk zichtbare ruimte van Disse. De nieren waren eveneens zeer bloedrijk, evenals de glomeruli. De tubuli waren degeneratief veranderd en bevatten albumen in het lumen.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat deze patient na een wonddiphtherie overleden is aan een z.g.n. vroege hartdood. Klinisch toonde hij vele tekenen van shock, terwijl tevens uitgebreide afwijkingen aan het ECG te zien waren. Pathologisch-anatomisch viel de neiging tot oedeem en hydrothorax op, terwijl alle organen zeer bloedrijk waren. Het hart en de nieren toonden degeneratieve afwijkingen.

Geval no. 125. Een vrouw van 24 jaar, was 14.6.'46 ziek geworden met keelpijn. 19 Juni ontstond een voortijdige menstruele bleeding. Patientie had pijn in de hartstreek.

Bij onderzoek op 20 Juni maakte patiente een zieke indruk, was koud en cyanotisch. De pols was regulair, aequaal, week, frequentie 114. De bloeddruk bedroeg 105/80. De hals was sterk oedemateus gezwollen. In de keel bleken de tonsillen sterk gezwollen, echter zonder beslag. De longen toonden geen afwijkingen. Het hart was niet vergroot, de harttonen waren zacht. De keelwat was positief op diphtherie. Het bloedbeeld was als volgt: thrombocyten 100.000, leucocyten 17.800. Diff.telling: staafk. 5 %, segmentk. 42 %, lymph. 20 %, monoc. 3 %. Patientie kreeg in totaal 200.000 E serum en per dag nog 200.000 E penicilline. Het ECG, op de 6e ziektedag opgenomen, toonde een verlengd PQ-interval zonder andere belangrijke afwijkingen. De R-top was in de standaardafleidingen laag en de QT-tijd lang (0,36 sec.). Dagelijks werd een intraveneus infuus toegediend van 1 L zoutoplossing en 1 L 5 % glucose-oplossing. Op de 8ste ziektedag was de bloeddruk gedaald tot 80/45. De toestand ging geleidelijk achteruit. Op de 9e dag was aan het hart afwisselend een luide en een zachte 1ste toon te horen. Vlak voor het overlijden op de 10e ziektedag was de bloeddruk 70/0. Het ECG toonde toen een compleet atrio-ventriculair blok, verandering van de hoogte van de R-top, depressie van het ST-segment en afwijking van de T-top in de tweede en derde afleiding. De QT-tijd was verlengd n.l. 0,4 sec.

Bij de obductie (S 8339) werd het volgende gevonden: het hart woog 245 gr. De rechter ventrikel was gedilateerd. Er waren bloedinkjes aanwezig in het endo-, epi- en pericard en in het pyelum. Bij microscopisch onderzoek toonde het hart kleine infiltraatjes onder het endo- en epicard. De cellen bestonden zowel uit mononucleairen als polynucleairen. Aan het geleidingssysteem was in de onderzochte coupes geen afwijking te vinden. Het keelslijmvlies vertoonde ulceratie en necrose tot in de submucosa en de spierlaag. In de muscularis was vaatwandnecrose te vinden. De lever was zeer bloedrijk rond de venae centrales met een licht oedeem van het parenchym. De milt was zeer bloedrijk. In de longen bestond oedeem met hier en daar kleine bronchopneumoniën. De nieren waren zeer bloedrijk, dit gold ook voor de glomeruli. De tubuli vertoonden een korrelige degeneratie van de epitheelcellen, terwijl een eiwitneerslag in het lumen te zien was.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat deze patiente, die overleden is aan een z.g.n. late hartdood, bij opname in de kliniek een periphere circulatiestoornis vertoonde. De ECG-veranderingen waren aanvankelijk zeer licht. Er ontwikkelde zich nadien een langzaam progressieve bloeddrukdaling en ECG-verandering. Pathologisch-anatomisch werden zeer bloedrijke organen, een haemorrhagische diathese, een lichte myocarditis, longoedeem en nephrotische veranderingen in de nieren gevonden.

Geval no. 126. Een vrouw van 65 jaar, was 10 dagen voor opname ziek geworden. In de anamnese kwam een hypertensie voor met klachten over dyspnoë d'effort. Bij onderzoek maakte patiente een zeer zieke indruk. De neus en extremiteiten waren koud en cyanotisch. De pols was irregulair, frequentie 34. In de keel was een beslag op de tonsillen aanwezig. De venae jugulares waren niet gestuwd. In de longen waren geen afwijkingen te vinden. Het hart was vergroot naar links tot in de voorste axillairlijn en naar rechts tot 1 vinger buiten de rechter sternaallijn. Er was een zachte systolische soufflé te horen boven de punt en de aorta, voortgeleid naar de grote vaten. De eerste toon was wisselend van intensiteit, er waren boezemtonen te horen. Aan de enkels en het sacrum was licht oedeem te vinden. De keelwat was positief op diphtherie. De urine bevatte zeer veel eiwit; in het sediment bevonden zich zeer veel leucocyten, enkele erythrocyten en veel cylinders. Het ureumgehalte van het bloed bedroeg 1.5 g/L en het chloorgehalte 86 mg aeq/L.

Op de 11e ziektedag ontstonden aanvallen van Adams-Stokes. De polsfrequentie wisselde sterk van 12 tot 100 per minuut, soms viel de pols gedurende 10 seconden uit, waarop de aanvallen ontstonden. De bloeddruk bedroeg 130/50. Het ECG vertoonde een compleet atrio-ventriculairblok met rechter bundelblok, terwijl op een boezemtachycardie een plotselinge boezemstilstand of sterke verlangzaming volgde. In de thoracale afleiding (CF₄) was de T-top negatief en toonde het ST-segment een depressie van 0,2 mV (fig. 20). Patiente is op de 12de ziektedag overleden.

Bij de obductie (S 8393) werd het volgende gevonden: het hart was vergroot (gewicht 500 gr.), speciaal de linker ventrikel was hypertrophisch. De trabekelspijeren waren beiderzijds afgeplat. De kleppen waren intact evenals de coronairvaten. Er bestond longoedeem. Microscopisch bleken er aan de hartspiervezels slechts geringe afwijkingen aanwezig, bestaande uit een lichte fibrose en een betrekkelijk diffuse, vette degeneratie, die ook in het septum en het geleidingssysteem werden aangetroffen. Er was een enkel perivascularair gelegen infiltraatje te zien. De longen waren sterk hyperaemisch, alle vaten waren sterk met bloed gevuld. De alveolen waren voor een deel met sereus vocht gevuld. In de lever was rond de venae centrales wat bloed opgehoopt tussen de atrophische levercelbalkjes. De milt vertoonde een normale trakebel- en follikelbouw, sclerotische vaten en bloedrijkdom. In de nieren werden geen afwijkingen gevonden, behoudens sclerose van de grote vaten.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat deze patiente zeer waarschijnlijk een essentiële hypertensie had. In aansluiting aan een diphtherie ontwikkelde zich een circulatiestoornis, die een sterk peripheer karakter droeg, (o.a. bestond er geen verhoogde veneuse druk). Het ECG vertoonde een compleet atrio-ventriculair blok. Dit ging gepaard met een sterke wisseling in ventrikelfrequentie en met aanvallen van Adams-Stokes. Pathologisch-anatomisch viel bloedrijkdom in alle organen op. Het hart vertoonde alleen een vette degeneratie, en een met de leeftijd overeenkomende lichte fibrositis. Het geleidingssysteem werd niet nader onderzocht. De sterke ECG-veranderingen doen juist hierin ernstige veranderingen verwachten.

Geval no. 127. Een man van 23 jaar, werd ziek op 6.11.'46 met keelpijn. Op 8 November, bij opname in het ziekenhuis, maakte de patient een zieke indruk. De huid was bleek cyanotisch, er was oedeem aan de hals aanwezig. De pols was regulair en aequaal met een aanduiding van een pulsus paradoxus. Er bestond een lichte belemmering van de ademhaling door de afwijkingen in de keel. De patient ademde met open mond. De keel was sterk oedemateus gezwollen, de tonsillen waren door zwelling van het palatum bijna niet te zien. Er bestond een uitgebreid beslag op de tonsillen, het palatum en de uvula. In de longen werden geen afwijkingen gevonden. Het hart was niet vergroot, de harttonen waren zuiver. De bloeddruk bedroeg 125/80. In de buik werden geen afwijkingen gevonden. De urine bevatte eiwit en urobiline. Het sediment bevatte per gezichtsveld 10 leucocyten, 5 erythrocyten en enkele korrelcylinders. Als therapie kreeg de patient in totaal 260.000 E serum, tevens 200.000 E penicilline per dag. Het ECG, op de 3e ziektedag opgenomen, vertoonde een depressie van het ST-

segment in de tweede en derde afleiding met T-top verandering in dezelfde afleidingen. Het haemoglobinegehalte bedroeg 105 %. Er was een duidelijke pulsus paradoxus aanwezig. De algemene toestand van de patient ging langzaam vooruit. Op de 7e ziektedag was er een spoor praetibiaal oedeem aanwezig. De bloeddruk bedroeg 95/65. De lever was niet vergroot. De volgende dag daalde de polsfrequentie van 100 op 70. De harddemping was niet te percuteren. Het ECG vertoonde negatieve P-toppen in de tweede en derde afleiding, een compleet A-V blok en een rechter bundelblok. De boezemfrequentie bedroeg 80, de kamerfrequentie 50 per minuut. De bloeddruk was toen 115/75.

Op de 10e ziektedag was de patient minder goed. Hij voelde zich moe, klaagde over pijn achter het borstbeen en braakte. De pols was regulair, de frequentie bedroeg 60. De bloeddruk bedroeg 75/60. Het hart was iets naar links vergroot. De harttonen waren zacht en de 2e toon verdubbeld. De lever was vergroot en pijnlijk. Het ECG vertoonde toen: normale P-toppen, een compleet A-V blok en een linker bundelblok. De QT-afstand was verlengd. In de thoracale afleidingen was het ST-segment verschoven en waren de R-toppen afwezig (in CF_2) of zeer laag (in CF_4).

De patient is op de 11e ziektedag overleden. Bij de obductie (S 8485) werd het volgende gevonden: macroscopisch werden vele stipvormige bloedinkjes gezien in het pericard, de pleura en het maagslijmvlies. Er bestond longoedeem. Het hart was licht gedilateerd, vertoonde overigens geen afwijkingen (gewicht 370 gr.). De lever was vergroot en zeer bloedrijk. Microscopisch was de hartspier diffuus te celrijk, met oedeem tussen de spiervezels. De longen waren zeer bloedrijk en bevatten oedeemvocht in de alveoli. De lever was bloedrijk, het parenchym gedegeneerd. Opvallend waren de vele ontstekingsinfiltraaties in het leverparenchym, bestaande uit polynucleairen op plaatsen, waar het parenchym zelf gedegeneerd was. Het leken multipale abscesjes. De nieren vertoonden een sterke bloedrijkdom en lichte nephrotische afwijkingen. De milt was zeer bloedrijk. In de hypophyse was een basophiel adenoom aanwezig.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat deze patient lijdende was aan een toxische diphtherie. Reeds op de 3e dag van de ziekte bestonden ECG-veranderingen, compleet A-V blok met rechter bundelblok, tegelijk met een periphere circulatiestoornis. Op de 10de dag ging de patient braken, de lever was vergroot. Het ECG vertoonde toen een compleet A-V blok met linker bundelblok. De hoogte van de R-top in CF_4 nam steeds verder af, en was in CF_2 zelfs geheel afwezig. Bij de obductie bleek het hart diffuus te celrijk, terwijl een sterk oedeem tussen de hartspiervezels aanwezig was. De grote organen: de lever, de milt, de nieren en ook de longen waren zeer bloedrijk.

Geval no. 128. Een man van 28 jaar, onderging op 31.1.'47 een adenotomie. Hij kreeg op 3 Februari 1947 opnieuw keelpijn. Bij opname in de kliniek op 7 Februari 1947 maakte hij een zwaar zieke indruk. De pols was regulair, aequaal, de frequentie bedroeg 90. De bloeddruk bedroeg 130/45. Er bestond oedeem rond de ogen. In de keel werd een uitgebreid beslag gevonden op de tonsillen, de uvula en het palatum.

Aan het hart en de longen werden geen afwijkingen gevonden. De buik was normaal. De keelwat was positief op diphtherie. In totaal kreeg de patient 220.000 E serum en per dag 200.000 E penicilline. De urine bevatte veel eiwit (3 $\frac{0}{100}$ Esbach) en urobiline. Op de 6e ziektedag bedroeg de bloeddruk 105/70, de circulatietijd (saccharinemethode) 14 sec. en de veneuse druk 6 cm (druk op de buik had geen invloed). Het ureum- en chloorgehalte van het bloed bedroeg resp. 1,33 g/L en 98 mg aeq/L. Op de 9e ziektedag bedroeg de bloeddruk 125/80, de circulatietijd 10 sec. en de veneuse druk 5,5 cm water (na buikdruk 7,5 cm). Het ECG vertoonde een ST-segment depressie in de tweede en derde en T-top veranderingen in alle standaardafleidingen. De algemene toestand was iets vooruitgegaan. Op de 11e ziektedag daalde de bloeddruk tot 90/60 en ontstond een oligurie. In de volgende dagen nam de chlooruitscheiding steeds verder af. In het bloed steeg het ureumgehalte snel. Op de 14e dag bedroeg dit 3,7 g/L, terwijl de ureumuitscheiding afnam. Het ECG vertoonde een compleet A-V blok en een linker bundelblok. De R-top in de thoracale afleiding was afgenomen

van 0,7 tot 0,1 mV. De circulatietijd, op de 13e en 15e dag gemeten, bedroeg toen 20 sec., terwijl de veneuse druk op deze dagen gemeten 7 cm bedroeg (stijging tot 10 cm bij buikdruk). De patient zag er slecht uit en ging op de 15de dag braken. Op de 17de ziektedag overleed patient (fig. 22).

Bij de obductie (S 8594) werd het volgende gevonden: macroscopisch was de hartspeer bleekgeel (gewicht van het hart 360 gr.). Er bestond long-oedeem. Overigens werden geen afwijkingen gevonden. Microscopisch vertoonde het hart sterke veranderingen, vooral in de omgeving van het lumen; degeneratie en verval van spierweefsel, haardsgewijs bestond er een cellige infiltratie met necrose. Er was licht oedeem van de hartspeer. Er viel verder een histiocytair reactie op. In de longen werd oedeemvocht in de alveoli en een zeer sterke bloedrijkdom gevonden. In de nieren bleken de glomerulicapsels verdikt, ze bevatten eiwit. Er bestond een degeneratie der tubuli met kalkafzetting. De bijnier was zeer bloedrijk en sterk vethoudend. De lever vertoonde een sterke stuwing rondom de venae centrales. Er bestond leveroedeem. De milt vertoonde een bloedrijke pulpa, de milt-sinus was wijd.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat deze patient een toxische diphtherie had gekregen in aansluiting aan een adenotomie. Er ontstond een circulatiestoornis, waarbij de veneuse druk normaal bleef bij een verlenging van de circulatietijd. Het ECG vertoonde progressieve afwijkingen. Bloeddrukdaling en oligurie traden op de 11e ziektedag op. De chloride-uitscheiding nam af en het ureumgehalte van het bloed steeg sterk tegen het einde van de ziekte. Bij de obductie vielen de degeneratieve afwijkingen aan het hart en aan de niertubuli op, terwijl er een sterke bloeiovervulling van de lever, de milt en de longen gevonden werd.

Geval no. 132. Een man van 27 jaar, was 14.9.48 ziek geworden met keelpijn. Bij opname op 16 September maakte de patient een zieke indruk. De hals was opgezet. In de keel bestond links een groot beslag op de tonsil, overgrijpende op het palatum molle. Het hart was niet vergroot, de harttonen waren zuiver. In de longen werden geen afwijkingen gevonden. De lever was niet vergroot. De keelwat was positief op diphtherie.

In totaal kreeg de patient 80.000 E serum en per dag 200.000 E penicilline. De bloeddruk bedroeg 120/80, haemoglobine 102 %, erythrocyten 5.200.000. De urine bevatte albumen, het sediment bevatte leucocyten; enkele erythrocyten en korrelcilinders. Op de 4e ziektedag vertoonde het ECG, behalve een hoge P-top in de tweede afleiding, geen afwijkingen. De bloeddruk daalde tot 105/80. Op de 7e ziektedag vertoonde het ECG een bundelblok met een tot 0,6 sec. verlengde QT-tijd en een sterk verlengde PQ-tijd. Het hart was niet vergroot, de harttonen waren zuiver. De lever was niet vergroot. Er bestond geen veneuse stuwing. De veneuse druk bedroeg 8 cm water, de bloeddruk 100/55. De patient was apathisch en had een slechte turgor van de huid. De volgende dag liet het ECG een compleet A-V blok zien met sterke depressie van het ST-segment in de drie standaardafleidingen. In de thoracale afleidingen was het ST-segment in CF₂ sterk naar boven (0,6 mV) en in CF₄ naar beneden verplaatst (0,3 mV). In CF₂ ontbrak de R-top. De patient was in een slechte toestand. Er ontwikkelde zich een subcutaan emphyseem aan de hals; tevens was het knetteren van longemphyseem boven het hart te horen. De harttonen waren zacht. De lever niet vergroot. De veneuse druk bedroeg 6 cm water, de bloeddruk 100/60. Het haemoglobinegehalte steeg tot 120 %. Als therapie kreeg de patient 5 mg. doca en 500 mg. vitamine C per dag met een kleine plasma-transfusie. Op de 9e ziektedag bestond nog het complete A-V blok. Er waren duidelijke boezemtonen te horen. De patient kreeg tevens strophanthine toegediend. De oligurie, die vanaf de 6e ziektedag bestond, ging toen over in anurie. Het ureumgehalte van het bloed, dat aanvankelijk 1 g/L was, steeg op de 11e ziektedag tot 3,6 en enige uren later zelfs tot 4,1 g/L. Tot het einde van de ziekte bleef de veneuse druk normaal, de laatste dagen kon dit echter niet meer door middel van een venapunctie bepaald worden. De lever leek niet gestuwd. De chlooruitscheiding was tijdens de hele ziekte minimaal geweest, plm. 20 mg aeq/L. Het laatste ECG, vlak voor de dood opgenomen, vertoonde zeer sterk afwijkende ventrikelcomplexen

(fig. 21 en 25). De patient is op de 11e ziektedag overleden.

Bij de obductie (S 9197) werd het volgende gevonden: macroscopisch waren op de injectieplaatsen bloedinkjes te zien evenals op de pleura visceralis. Het hart was licht gedilateerd zonder dat de wanden dunner waren geworden (gewicht 385 gr). De rechter ventrikel was vrij slap, het rechter hartoor was geheel opgevuld door een thrombus. Het myocard was, vooral aan de kant van het endocard, doorspekt met geelwitte vlekken. In de achterwand van de linker ventrikel bevond zich een halve cent grote bloeding. Er bestond longoedeem. Microscopisch vertoonde het myocard vele grotere en kleinere infiltraten van mono- en polynucleairen. De spiervezels vertoonden weefselverval en segmentatie tot necrose toe. De grootste afwijkingen werden onder het endocard gevonden. De dwarsstreping was bewaard gebleven. Er was maar weinig vette degeneratie. Het geleidingssysteem vertoonde infiltratie. Het myocard was zeer bloedrijk en enigszins oedeematus. Het pericard en het endocard waren hier en daar aangedaan. De longen waren zeer bloedrijk, de alveolen waren ten dele met oedeemvocht gevuld. De milt was bloedrijk. De lever vertoonde wijde venae centrales, gestuwde capillairen in het centrum en atrophie van de leverbalkjes. Er bestond leveroedeem. In de nieren bevatten de tubuli eiwithoudend vocht. Het epitheel van de tubuli zelf was gezwollen en gedegeneerd. Op enkele plaatsen was kalkafzetting te zien. Op enige plaatsen waren om de vaten en glomeruli infiltraatjes te zien. De trachea vertoonde op enkele plaatsen epitheeldefecten met fibrinebeslag. In de uvula was een naar de punt toe sterker wordende ontsteking en segmentering van de spiervezel aanwezig. Het epitheel aan de punt van de uvula ontbrak, hier bestond zeer sterke ontsteking en enig oedeem.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat deze patient aan een z.g.n. late hartdood is overleden met hypotensie en normale veneuse druk, sterke ECG-afwijkingen en oligurie. Bij de obductie werden in het hart uitgebreide afwijkingen gevonden tot necrose toe. De lever vertoonde bloedrijkdom met oedeem van het parenchym.

Geval no. 133. Een man van 33 jaar, was 7.11.'47 ziek geworden met keelpijn en slikbezwaren.

Bij opname in het ziekenhuis op 9 November maakte de patient een zieke indruk. De temperatuur was 39°, de polsfrequentie 110 per minuut. De bloeddruk bedroeg 110/80. De ademhaling was door de uitgebreide beslagen in de keel bemoeilijkt. De longgrenzen stonden laag en verschoven matig. Het ademgeruis was zwak. Het hart was niet vergroot, de harttonen zuiver. In de buik werden geen afwijkingen gevonden, met name was de lever niet vergroot. De urine bevatte eiwit (0,5 % Esbach) en urobiline. In het sediment werden korrelcilinders gevonden. De keelwat was positief op diphtheriebacillen. Het haemoglobinegehalte was 105 %. De patient kreeg in totaal 150.000 E serum en per dag nog 200.000 E penicilline. Op 10 November was het haemoglobinegehalte gestegen tot 110 %. De bloeddruk steeg eveneens en bedroeg 130/95. Het calciumgehalte van het bloed was 10,3 mg %, het kaliumgehalte 20 mg %, het ureumgehalte 1 g/L en het chloorgehalte 88,07 mg aeq/L. Het ECG vertoonde geen afwijkingen. De volgende dag, de 4e ziektedag, bedroeg de bloeddruk 150/90, het haemoglobinegehalte 112% (fig. 26). Er ontwikkelde zich een subcutaan emphyseem rond de hals. Korte tijd later overleed de patient.

Bij de obductie (S 8863) werden enkele onderhuidse bloedingen op de borst en de buik gevonden. Het onderhuidse vetweefsel was zeer oedeematus. Er bestond ascites, hydrothorax en hydropericard. Er werden zeer vele stip- en vlekvormige bloedinkjes gevonden op diaphragma, pleuraalbladen, bronchi, epicard en maagslijmvlies. Er bestond glottisoedeem en mediastinaal emphyseem. Het hart woog 410 gram, vertoonde geen afwijkingen. De tonsillen en de larynx waren met een necrotisch beslag bedekt. De longen vertoonden interstitieel emphyseem, longoedeem en vele tot cent grote bloedingen. De milt was vergroot (250 gram). De lever was eveneens vergroot (2020 gram) en zag op doorsnede wat vlekkelig bleek. De bijniere waren normaal. Microscopisch bleek er aan het hart weinig afwijkends te vinden. Er was geen infiltratie, wel een lichte vette degeneratie. Tevens viel een oedeem

van het parenchym op. De longen waren zeer bloedrijk. De alveolen waren gevuld met oedeemvocht en erythrocyten. Vele bronchi waren met pus gevuld. De lever was vrij normaal. Er bestond een lichte bloedrijkdom rond de venae centrales. De milt was bloedrijk en oedemateus. De nieren waren sterk hyperaemisch, het epitheel van de tubuli sterk gedegeneerd; tevens bestond er enig interstitiële oedeem. De bijniere bleken eveneens zeer bloedrijk.

Samenvattend kunnen we dus zeggen, dat deze man overleden is aan een z.g. vroege hartdood. Klinisch vertoonde deze patient vele verschijnselen van shock (hoog haemoglobinegehalte, normaal ECG).

Bij de obductie werd dit bevestigd. Er werd gevonden: oedeem van de huid, de longen, de nieren, de milt en het hart; bloedvatovervulling van de grote organen; bloedinkjes op de sereuse vliezen en het maagslijmvlies; ascites, hydrothorax en hydropericard. Het emphyseem van de borst, het mediastinum en de longen kan het beste verklaard worden door de belemmering van de ademhaling in de keel en door de bronchitische veranderingen.

HOOFDSTUK IV

BESPREKING DER VERKREGEN RESULTATEN

We zullen trachten, op grond van de verkregen klinische gegevens, ons een indruk te vormen over de aetiologie van de circulatiestoornis bij diphtherie. Hiervoor willen we teruggrijpen op de indeling van de theorieën over de circulatiestoornis, die in het eerste hoofdstuk werd gemaakt.

De circulatiestoornis kan ontstaan door:

- I. een primaire hartaandoening;
- II. een primaire stoornis in het vasomotorensysteem:
 - a. stoornis in het centrale vasomotorensysteem;
 - b. stoornis in de perifere vasomotoren;
- III. een bijnieraandoening of shock.

We zouden deze indeling nog eenvoudiger kunnen stellen. Het gaat toch in hoofdzaak om de beantwoording van de vraag, of deze circulatiestoornis ontstaat door een decompensatio cordis tengevolge van een directe toxische beschadiging van het myocard of door een stoornis in de perifere vaten. We willen daarbij in het midden laten of deze perifere circulatiestoornis ontstaat door een aandoening van het vasomotorenstelsel of door een primaire vaataandoening of shock. Het is dus de vraag of de stoornis in het hart of in de periferie is gezeteld.

Door het electrocardiographische onderzoek stonden de veranderingen aan het hart in het centrum van de belangstelling. Deze veranderingen zijn inderdaad indrukwekkend. Men was hierdoor zo geïmponeerd, dat men de circulatiestoornis uitsluitend wilde toeschrijven aan de toxische myocarditis. Het belang van de perifere circulatiestoornis raakte hiermede bijna geheel op de achtergrond.

Zoals we zullen zien, is uit onze onderzoekingen gebleken, dat er naast een ernstige myocardbeschadiging tevens een ernstige perifere circulatiestoornis aanwezig is.

Achtereenvolgens zullen we nu de verschillende gegevens bespreken, die we uit ons materiaal hebben verkregen.

Het *klinische beeld*, de gewone observatie van de patient, leerde ons reeds veel. Zoals reeds in hoofdstuk III werd medegedeeld, zijn de symptomen niet uitsluitend die van een decompensatio cordis; zeer vele symptomen wijzen op een zware perifere circulatiestoornis, een shocktoestand (koude cyanotische extremiteiten, buikpijn, braken, apathie, gecollabeerde perifere vaten, lage veneuse druk).

De symptomen van een cardiale stoornis uiten zich in hoofdzaak in rhytmestoornissen. Hierbij zijn vooral de tachycardiën en de atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen, die tot het bekende syndroom van Adams—Stokes aanleiding kunnen geven, als infaust teken te beschouwen. De buikpijn wordt vaak toegeschreven aan een pijnlijke vergroting van de lever, die door stuwung zou ontstaan; maar van een stuwung was meestal niets te vinden (Polak Daniels).

De electrocardiographische afwijkingen, die door ons gevonden werden, stemmen in hoofdzaak overeen met die, welke in de literatuur zijn aangegeven. Als bijzonderheid werd door ons gevonden een flutter en een afwijking van de R-top in de thoracale afleidingen. De afwijkingen wijzen alle op een ernstige beschadiging van het myocard. Het lijkt zelfs, alsof deze beschadiging het beeld van de circulatiestoornis beheerst. De aanhangers van de myocard-theorie vinden hun steun o.a. in de ECG-afwijkingen. Hun argumenten lijken zeer krachtig en zijn de volgende:

1. Het is gebleken, dat de electrocardiographische afwijkingen aan de klinische symptomen voorafgaan (Zadoc Kahn; Spang).

2. Er zou een parallel bestaan tussen de ECG-afwijkingen en de pathologisch-anatomische bevindingen in het gehele hart. (Deze betrekkingen zouden echter ontbreken tussen de afwijkingen aan het ECG en het geleidingssysteem.)

3. De veelvuldigheid en de ernst der ECG-afwijkingen zouden in direct verband staan met de ernst der ziekte.

4. Ook het feit, dat bij klinisch genezen diphtherie nog langdurig afwijkingen in het electrocardiogram kunnen voorkomen, pleit voor deze opvatting.

5. Zijn de afwijkingen eenmaal verdwenen, dan kan het belastings-electrocardiogram toch nog veranderingen tonen (Eckhardt; Spang; Lepeschkin). Deze veranderingen betreffen meestal het ST-segment, de T-top en de QRS-breedte.

Het is lange tijd een omstreten punt gebleven, of de diphtherie een blijvende afwijking in het hart geeft. Thompson, Golden en White hebben 15 jaar na de ziekte geen duidelijke afwijkingen meer kunnen vinden (zie ook Rostoski). Op grond van een onderzoek met de methode van Shellong, waarbij de QRS-breedte gemeten wordt na inspanning, komt Spang tot de conclusie, dat de diphtherie wel degelijk tot blijvende veranderingen in het electrocardiogram aanleiding geeft. Van de 33 patienten toonden 8 nog afwijkingen (24,5 %) (zie ook Klemola).

Als restverschijnsel is door Butler en Levine; Leys; Chamberlain; Alstead een compleet hartblok beschreven.

Oppervlakkig gezien lijkt de electrocardiographie een bevestiging te geven van de myocardtheorie van de circulatiestoornis.

Tegen deze opvatting kunnen we echter de volgende bezwaren aanvoeren:

1. Het is onmogelijk bij diphtherie uit het ECG de ernst van de circulatiestoornis af te lezen. Het ECG zegt immers niet alles over de functietoestand van het hart. We zien dezelfde electrocardiographische afwijkingen bij de ene patient met genezing (fig. 4 en 5), bij de andere met overlijden eindigen (fig. 3 en 16).

Er bestaat bij diphtherie geen ECG-afwijking, die niet kan genezen. Welke factoren beïnvloeden dan het al of niet genezen van een afwijking?

2. Er blijkt geen voor diphtherie typische electrocardiographische afwijking te bestaan. Dezelfde afwijkingen kunnen ten dele ook door de meest uiteenlopende oorzaken ontstaan, zoals typhus, roodvonk, myxoedeem, pellagra, coronairinsufficiëntie, digitalisintoxicatie enz.

3. Bij de vroege hartdood blijkt het electrocardiogram dikwijls geheel of bijna geheel normaal te zijn (no. 133). Ook de patholoog-anatoom vindt in dit geval geen myocardveranderingen. De conclusie, die we hieruit kunnen trekken, is, dat de vroege hartdood niet ontstaat door een z.g. toxische myocarditis. Deze vroege hartdood moet dus een bijzondere plaats in de circulatiestoornis innemen.

Marvin; Andersen hebben eveneens bij enkele gevallen van vroege hartdood bij diphtherie geen electrocardiographische veranderingen zien optreden. De laatste onderzoeker zag zelfs in 14 % van zijn gevallen een „klinische myocarditis” optreden zonder ECG-afwijkingen.

4. Bij de late hartdood daarentegen vinden we zeer ernstige electrocardiographische afwijkingen. De patholoog-anatoom vindt in dit stadium sterke myocardveranderingen. Hoe is het echter te verklaren, dat we soms de electrocardiographische afwijkingen zagen teruggaan en de patient toch overleed? Dit verschijnsel werd bij ons materiaal zelfs 7 maal waargenomen (o.a. fig. 2, 3, 8, 12, 13, 14). Bij het geval no. 10 (fig. 2) betrof het alleen een plotseling weer te voorschijn treden van een R-top in de thoracale afleidingen. Bij 3 gevallen (o.a. fig. 3, 8) betrof het een herstel van het ST-segment, de T-toppen in de standaard-afleidingen en de R-top in de thoracale afleidingen. Betrof het bij geval no. 69 (fig. 12) alleen een herstel van de atrio-ventriculaire geleiding, bij geval no. 87 (fig. 13) omvatte dit herstel zelfs de atrio-ventriculaire en de intra-ventriculaire geleiding samen met het ST-segment. Dit geval is wel het sterkste voorbeeld van herstel van het electrocardiogram; toch overleed het patientje op de 32e ziektedag. Dit overlijden aan een circulatiestoornis ondanks herstel van de ECG-afwijkingen werd ook

reeds door Aviragnet, Lutembacher en Le Soudier gevonden.

5. We zien niet alleen een circulatiestoornis optreden zonder ECG-afwijkingen, eveneens zien we vele en sterke ECG-afwijkingen zonder een circulatiestoornis. Wij zagen bij 59 patienten (48,4 %) ECG-afwijkingen optreden zonder duidelijke klinische symptomen van een circulatiestoornis.

6. Een meer algemeen bezwaar tegen de opvatting, dat de circulatiestoornis wordt veroorzaakt door een toxische myocardbeschadiging zouden we als volgt kunnen formuleren:

Als we ons voorstellen, dat het diphtherietoxine direct het myocard beschadigt, is het niet te begrijpen, waarom de symptomen hiervan pas optreden, als de werking van het diphtherietoxine al lang opgehouden heeft te bestaan; speciaal de late hartdood is door deze intoxicatie niet te verklaren. De werking van het toxine duurt 2—3 dagen, wordt in ieder geval geneutraliseerd na een goede antitoxine-toediening. Ondanks een vroegtijdige seruminjectie zien we toch in de tweede en derde ziekteweek langzaam progressieve ECG-veranderingen ontstaan. Hoe moeten we deze verlate werking van het toxine voorstellen? Bij een directie toxine-werking zouden we de symptomen snel willen verwachten, dus op plm. de 3e ziektedag.

Het blijkt dus, dat de electrocardiographie de myocardtheorie niet volledig kan steunen.

Een zuiver samengaan tussen de ernst van de circulatiestoornis en de graad van de electrocardiographische afwijkingen bestaat niet steeds. Alleen bij de z.g. late hartdood is dit samengaan te vinden, hier laat de electrocardiographie de enorme afwijkingen zien, die in het myocard kunnen optreden tijdens de diphtherische circulatiestoornis.

Deze afwijkingen kunnen een directe aanleiding tot de dood zijn. Hier zouden we dus inderdaad van hartdood kunnen spreken. De electrocardiographie doet ons de oorzaak van de circulatiestoornis in ieder geval bij een deel der gevallen in het hart zoeken.

De bezwaren, die kort te voren genoemd werden, wijzen er echter op, dat er nog een andere factor moet zijn, die de toestand mede beheerst. Het zal deze factor zijn, die er verantwoordelijk voor is, dat bepaalde ernstige ECG-afwijkingen bij de ene patient met de dood en bij de andere patient met genezing eindigen. Deze factor kan, zoals we zullen zien, de shocktoestand zijn, waarin de patient verkeert.

Bij het *bloeddrukonderzoek* vonden we de volgende kenmerkende afwijkingen:

1. Bij ernstige vormen van diphtherie zagen we een bloeddrukdaling optreden, die zijn dieptepunt bereikte in de tweede en derde ziekteweek. In deze phase ontstonden de ECG-afwijkingen.

2. Aan de bloeddruk daling ging dikwijls een kortdurende bloeddrukstijging vooraf. Tijdens de bloeddrukstijging werden geen (fig. 26) of slechts betrekkelijk weinig afwijkingen (fig. 16) aan het electrocardiogram gevonden. Bij 7 van de 15 gevallen zagen we eerst een bloeddrukverandering en pas later de electrocardiographische veranderingen optreden.

3. De bloeddruk daling zagen we enkele malen bij slechts geringe ECG-afwijkingen optreden (nos. 131, 134).

4. Na een vrij snelle daling volgde een langzaam herstel van de bloeddruk, deze kon hierna zelfs boven het normale niveau uitkomen (fig. 23).

5. Bij dezelfde ECG-veranderingen zagen we bij pat. 129 eerst een hypotensie en later een hypertensie optreden.

6. Bij herstel van de patient zagen we dikwijls eerst de bloeddruk zich herstellen en pas later het ECG.

Uit deze gegevens mogen we, met enige reserve, de conclusie trekken, dat de bloeddrukverandering onafhankelijk is van de afwijkingen aan het ECG. De gevolgen van deze conclusie zijn belangrijk; immers als we aannemen dat de ECG-afwijkingen een uitdrukking zijn van de myocardaesie, volgt uit de bovengenoemde conclusie, dat de bloeddruk niet verandert door de myocardaafwijking, maar door een andere onbekende factor. Deze onbekende factor zou bij diphtherie de vaatwandbeschadiging — de shocktoestand — kunnen zijn. Het bloeddrukverloop (de stijging met de daarop volgende daling) is hiermede te verklaren.

Dat de sterke myocardaeschadiging, die bij een slepend diphtherisch proces ontstaat, eveneens invloed op de bloeddruk kan uitoefenen, valt natuurlijk niet te ontkennen. Deze invloed lijkt echter pas secundair te ontstaan.

Het onderzoek van de *veneuse druk* heeft ons enkele opvallende gegevens verschaft. De door ons waargenomen normale druk pleit tegen een gewone decompensatio cordis en komt geheel overeen met de klinische waarneming van de ernstige periphere circulatiestoornis, waarin deze patienten zich bevinden.

Zouden we de circulatiestoornis dus zonder meer op een shocktoestand mogen terugbrengen?

Een feit, dat hier moeilijk mede te rijmen zou zijn, is de reeds eerder genoemde „stuwingslever”, die bij diphtherie door vele onderzoekers is vastgesteld. Dit symptoom werd steeds verklaard als gevolg van een cardiale stuwing. Bij onze patienten is echter een normale veneuse druk gevonden, zodat deze bloedrijke lever niet door een cardiale stuwing, maar op een andere manier verklaard moet worden.

Als we deze leverafwijking niet kunnen opvatten als gevolg van een „backward failure”, al even moeilijk lijkt de opvatting te verdedigen, dat dit beeld van de lever een gevolg zou zijn van de shocktoestand. Toch zijn voor de laatste opvatting argumenten te vinden. Günther neemt voor de levercirculatie een mechanisme aan, dat min of meer onafhankelijk is van de grote circulatie; hij wil het stuwingsbeeld in de lever en andere organen verklaren door een sterke verlangzaming van de bloedstroom. De orgaanafwijkingen zouden ontstaan door anoxaemie en een direct gevolg zijn van deze stasis. De door Zinck beschreven leverafwijkingen bij diphtherie bestaan uit een centrale leverkwabnecrose. Ook hij wil deze afwijkingen door een stasis in de bloedstroom verklaren. Moon geeft aan, dat bij het shockbeeld niet alleen stuwings- en oedeem in de longen wordt gevonden, maar ook in andere organen, waarbij tevens een parenchymdegeneratie opvalt.

Günther en van Slooten vatten de circulatiestoornis op als een geprotraheerde collapstoestand. In deze langdurige shocktoestand treden tijdelijke verergeringen op (recidiverende shocktoestand). We kunnen ons voorstellen, dat tijdens zo'n acute exacerbatie van de shock de lever door bloedstasis sterk „gestuwd” raakt. De plotselinge pijnlijke vergroting van de lever zou dus volgens deze opvatting teruggebracht kunnen worden op een sterke bloedovervulling en oedeem van het parenchym.

Het is uit ons onderzoek gebleken, dat er bij diphtherie duidelijk *stofwisselingsstoornissen* bestaan. In het begin van de ziekte bestaat er naast een lichte oligurie een lichte verhoging van het ureumgehalte in het bloed; tegelijkertijd is een sterke ureumuitscheiding met de urine aanwezig. De nierfunctie is in dit stadium goed; ook de functie van het hart is normaal. Deze ureumverhoging moet dus extrarenaal veroorzaakt worden. De negatieve stikstofbalans zal hierbij ook een rol spelen. Bij genezing van de patient daalt het ureumgehalte van het bloed en daalt de ureumuitscheiding eveneens. Overlijdt de patient echter, dan stijgt het ureumgehalte in het bloed zeer snel tot een hoge waarde (4 g/L), terwijl de ureumuitscheiding sterk afneemt. Dit komt speciaal bij de „late hartdood” voor. De nierfunctie heeft hier dus sterk geleden. In dit stadium kan een volledige anurie optreden. De oorzaak van deze slechte nierfunctie moet gezocht worden in de slechte nierdoorstroming door de shocktoestand, echter zullen later ook de veranderingen, die in de nier gevonden worden en de afwijkingen aan het myocard mede oorzaak zijn van deze nierinsufficiëntie.

De zouthuishouding toonde bij diphtherie een typische verandering. We vonden een sterk verminderde uitscheiding van NaCl (retentie?). Specifiek voor diphtherie is dit verschijnsel zeker niet, het wordt o.a ook bij de pneumonie en andere infectieziekten gevonden.

Men heeft de circulatiestoornis bij diphtherie wel met een bijnier-

insufficiëntie willen vergelijken; hierbij heeft echter juist het tegenovergestelde plaats; hier bestaat namelijk een groot NaCl-verlies met de urine. Met een bijnierinsufficiëntie is de gevonden verminderde chlooruitscheiding dus niet te verklaren. Volgens de onderzoeken van Selye zou de bijnier bij diphtherie zelfs een zeer actief aandeel hebben in de afweer van het lichaam.

Moon beschrijft dezelfde chlorideveranderingen (laag bloed chloor) als typisch voor een shocktoestand. Ook bij „sereuse ontsteking” (Eppinger) vinden we deze chemische veranderingen vermeld. (Dieckhoff; Kaunitz). Deze beide begrippen blijken identiek te zijn. De Duitse onderzoekers willen de diphtherische circulatiestoornis terug voeren op een sereuse ontsteking.

De overeenkomst van het diphtherische proces met de shock en de sereuse ontsteking zou nog verder te bewijzen zijn, als we de kalium- en natrium-stofwisseling zouden onderzoeken. Jammer genoeg was er geen gelegenheid deze onderzoeken regelmatig te doen door gebrek aan reagentia. Volgens Kaunitz en Dieckhoff kunnen we een laag natrium- en een hoog kaliumgehalte in het bloed vinden, terwijl de kaliumuitscheiding sterk is toegenomen. Deze verhoogde uitscheiding toonde onze patient no. 133, het kaliumgehalte in het bloed was bij hem echter normaal.

Gaan we van de veronderstelling uit, dat het natriumgehalte zich analoog aan het chloridegehalte gedraagt, dan zouden we in ieder geval de conclusie kunnen trekken, dat er bij onze patienten een sterke natrium-retentie plaats vindt in de eerste phase van de ziekte.

Geheel in overeenstemming met deze waarnemingen, die de shocktheorie van de circulatiestoornis bevestigen, is de mededeling van Harding. Deze onderzoeker gaf reeds in 1920 aan, dat de circulatiestoornis bij acute infectieziekten ontstaat door „oligaemie”. Door dit verminderde bloedvolumen zou een kleiner minutenvolumen ontstaan met als gevolg verminderde veneuse terugvloed, myocardzwakte en rhythmestoornissen. Als symptoom van dit proces zag hij een stijging van het haemoglobine-gehalte van het bloed.

Bloedvolumen-bepalingen hebben we niet kunnen verrichten. Door een regelmatig volgen van het haemoglobine-gehalte hebben we ons echter enige indruk kunnen vormen over het al of niet aanwezig zijn van bloedindikking. Twee van onze patienten toonden deze bloedindikking zeer duidelijk. Geval no. 132 (fig. 25) toonde een stijging van het haemoglobine-gehalte van 102 % tot 120 %, terwijl bij geval no. 133 (fig. 26) de stijging van 105 % tot 112 % was. We kunnen hierin dus een bewijs zien van de bloedindikking, van de afname van het bloedvolumen. Bij het eerste geval trad de dood in op de 11e ziekte-dag en ging gepaard met zeer ernstige electrocardiographische afwijkingen, terwijl bij het laatste geval de dood intrad op de 5e ziekte-dag zonder electrocardiographische afwijkingen. Het laatste geval is een

typisch voorbeeld van de z.g. „vroege hartdood”. Klinisch toonde deze patient vele verschijnselen van shock.

Hoewel we ons niet op het gebied willen begeven van de patholoog-anatoom, is voor een beoordeling van de diphtherie in zijn geheel een bespreking van het *postmortale onderzoek* van groot belang. Voor een goede beoordeling is het nuttig gebleken niet alleen de veranderingen aan het hart, maar ook aan de andere organen, de lever en de nieren te onderzoeken. Deze organen tonen immers minstens even sterke afwijkingen als het hart. We willen hieruit de belangrijkste gegevens naar voren brengen.

Bij onze gevallen vonden we de volgende afwijkingen: macroscopisch viel een zeer sterke bloedovervulling op in alle grote organen, speciaal in de longen, de lever en de nieren. Verder vonden we bloedinkjes in de huid en de sereuse vliezen (pleura, pericard, epicard, endocard). Er was soms sereus vocht opgehoopt in de pleuraholte, het pericard en de buikholte. Een enkele keer werd een gegeneraliseerd subcutaan oedeem gevonden. Oedeem aan de enkels kwam eveneens sporadisch voor.

Microscopisch werd in de longen constant een sterke bloedovervulling gevonden, terwijl er eveneens steeds een min of meer uitgesproken longoedeem aanwezig was. Vaak werd een haemorrhagische pneumonie gevonden. De lever was steeds zeer bloedrijk. Het gewicht van dit orgaan werd dikwijls te hoog gevonden. Er was een zeer sterke bloedstuwung rond de venae centrales te zien met atrophie tot necrose van de er omheenliggende celbalkjes; soms was een typisch leveroedeem te vinden. De nieren waren eveneens zeer bloedrijk. De tubuli toonden regelmatig sterke degeneratieve afwijkingen. Gezien de sterke albuminurie moeten de glomeruli ook veranderd zijn; dit was echter moeilijk aantoonbaar.

Het hart toonde de bekende afwijkingen. Bij de vroege hartdood waren deze afwijkingen gering, bestonden vaak uit een lichte vette degeneratie van de hartspeer. Bij de late hartdood waren de veranderingen veel sterker. We vonden degeneratie tot necrose van hartspeerweefsel, haardsgewijs door het myocard verspreid. Opvallend was, dat de localisatie van dit proces bij onze gevallen meestal aan de endocardzijde was. Behalve de degeneratieve veranderingen werd tevens infiltratie gevonden, diffuus of meer haardsgewijs gelocaliseerd. De cellen bestonden meestal uit mononucleairen, soms ook uit polynucleairen. De myocardvezels waren duidelijk door oedeemvocht uit elkaar gedrongen.

Over de vaatveranderingen, die beschreven zijn door Günther en van Slooten hebben we ons geen goed oordeel kunnen vormen. We menen dit verschijnsel wel enkele malen aangetroffen te hebben.

Het is niet eenvoudig ons op grond van de pathologisch-anatomische gegevens een oordeel te vormen over de aetiologie van de circulatiestoornis, daar het zeer moeilijk is uit te maken, welk deel der

afwijkingen door een cardiale stuwning en welk deel door een shock wordt veroorzaakt.

Enerzijds vinden we afwijkingen, die doen denken, dat het hart primair aangetast is b.v. de degeneratieve en infiltratieve afwijkingen in het myocard; anderzijds zijn er veranderingen te vinden, die duiden op een verhoogde permeabiliteit van de capillairen — een shocktoestand — b.v. het sterke longoedeem, de vochtophoping in de pleura en de buikholte, de bloedinkjes in de sereuse vliezen en het maagslijmvlies, de degeneratieve veranderingen in de nieren, de vaatwandveranderingen. Ook zijn er afwijkingen, die we bij beide toestanden kunnen aantreffen, b.v. de sterke bloeioervulling van de grote organen.

Beschouwen we de verschillende resultaten van ons onderzoek nog eens in het kort, dan blijkt het volgende:

1. het klinische beeld van de patient pleit voor een sterke periphere circulatiestoornis, zowel bij de vroege als bij de late hartoood. Bij de late vorm echter vinden we ook vele symptomen van een aandoening van het hart.

2. de electrocardiographische onderzoekingen pleiten voor een ernstige aandoening van het hart, vooral bij de late hartoood. Er bestaat echter geen zuivere parallel tussen de ernst van de circulatiestoornis en de ECG-afwijkingen.

3. het bloeddrukonderzoek laat veranderingen zien, die in het begin van de ziekte op een periphere circulatiestoornis berusten. Later komt er een cardiale factor bij.

4. het onderzoek van de veneuse druk pleit voor een sterke periphere circulatiestoornis, zowel bij de vroege- als de late hartoood.

5. het chemische bloed- en urineonderzoek duidt bij de vroege circulatiestoornis op een shocktoestand, bij de late op het ontstaan van een sterke nierfunctiestoornis.

6. het pathologisch-anatomisch onderzoek toont bij de vroege circulatiestoornis slechts geringe afwijkingen aan het myocard; bij de latere daarentegen zeer sterke; er zijn tevens vele uitingen van een shocktoestand te vinden.

Overzien we deze gegevens, dan kunnen we zeggen, dat bij de hartoood bij diphtherie zowel een periphere circulatiestoornis als een stoornis in de hartfunctie wordt gevonden.

De periphere circulatiestoornis beheerst de z.g. vroege hartoood geheel, maar blijkt ook bij de late van belang. De hartfunctie lijkt bij de vroege hartoood niet of slechts weinig gestoord, bij de late echter kan de functiestoornis van het hart een overheersende betekenis krijgen. De opvallende waarneming van de normale veneuse druk

in dit stadium is het beste te verklaren door het samengaan van de beide factoren. Dit samengaan is zeer ongunstig en doet de patient in een circulus vitiosus geraken: de slechte hartwerking zal de shocktoestand ongunstig beïnvloeden en omgekeerd zal de shock een zeer ongunstige invloed op de coronair doorbloeding hebben.

Uit ons materiaal is duidelijk gebleken, dat de shock een minstens even belangrijk aandeel heeft aan de circulatiestoornis als de myocardbeschadiging. Bij de ernstige „toxische” diphtherieën zien we dikwijls de shocktoestand aan de beschadiging van het hart voorafgaan. Het is in deze gevallen verleidelijk om deze myocardafwijkingen toe te schrijven aan een geprotaheerde collapsstoestand (Günther en van Slooten).

Bij de minder ernstige diphtheriepatienten uit zich de periphære circulatiestoornis alleen in een tijdelijk verminderde chlooruitscheiding en bloeddrukdaling (o.a. fig. 27).

We komen de verminderde chlooruitscheiding zowel bij de ernstige als de lichte diphtheriegevallen tegen, dus ook bij de patienten, die geen klinische symptomen van circulatiestoornis hebben. Indien we de genoemde verminderde chlooruitscheiding op rekening mogen brengen van een shocktoestand, blijkt de periphære circulatiestoornis dus zeer vroeg aanwezig te zijn. Enkele veranderingen van de bloeddruk, de kortdurende stijging met de navolgende daling, kunnen in dezelfde richting wijzen. De vraag rijst nu, of we uit deze opeenvolging van feiten de conclusie mogen trekken, dat de myocardveranderingen een direct gevolg zijn van de shocktoestand.

De onderzoekingen van Straub zijn in dit verband zeer interessant. Hij is in staat geweest bij shock afwijkingen aan te tonen in de hartspeer. Deze afwijkingen bestonden bij een kortdurende shock alleen uit degeneratieve afwijkingen, echter bij langer bestaan van de shock zou een duidelijke infiltratie optreden. Andere onderzoekers hadden dit reeds aangetoond, zo o.a. Zinck bij verbranding en Meessen bij histamine-shock, orthostatische collaps en anaphylactische shock.

Het werk van Corday, Bergman e.a. over de coronaircirculatie moet hier genoemd worden. Zij vonden bij het experiment, dat de coronaircirculatie door shock sterk afneemt. Bij volledige afbinding van een coronairvat ontstond een verlies van contractiliteit van het myocard (echter geen shock). Bij het aanbrengen van een vernauwing van de coronairvaten bleef de hartfunctie intact. Werd het dier echter bovendien in shock gebracht, dan ontstond direct het verlies van contractiliteit in het gebied, dat voorzien werd door het vernauwde coronairvat, terwijl er tevens een verandering in het ECG optrad, bestaande uit een negatieve T-top in de eerste en tweede afleiding. Een bloedtransfusie deed onmiddellijk de contractiliteit terugkeren en het ECG herstellen. Zij komen tot de conclusie, dat shock in ieder geval bij coronairsclerose het myocard sterk beschadigt.

Uit deze onderzoeken is gebleken, dat shock sterke veranderingen in de hartspier kan geven. Onze resultaten wijzen er op, dat bij diphtherie de shockverschijnselen dikwijls aan de „myocarditis” vooraf gaan. Het is daarom zeer verleidelijk ook bij diphtherie de myocardveranderingen als een gevolgtoestand van de shock op te vatten. De afwijkingen, die we in de andere organen, de longen, de lever en de nieren hebben gevonden, zijn hiermede in overeenstemming te brengen. (Günther en van Slooten).

Als de myocardbeschadiging bij diphtherie een gevolg van shock zou zijn, moeten deze veranderingen een gevolg zijn van een anoxaemie. We zouden dan de naam toxische myocarditis moeten laten vallen. De veranderingen van het myocard zouden hierdoor op één lijn komen te staan met de veranderingen, die door onvoldoende coronair-circulatie ontstaan.

Dit is wel een zeer vergaande conclusie; toch heeft deze theorie zijn aantrekkelijke kant. We zouden hiermede alle parenchymateuse veranderingen bij diphtherie uit één gezichtspunt kunnen zien.

Precies de tegenovergestelde theorie is Gore toegedaan. Deze onderzoeker vindt bij diphtherie dikwijls een shocktoestand, maar wil deze toestand als gevolg zien van de myocarditis (cardiogene shock).

Therapeutisch heeft het aanvaarden van de twee factoren, de shock en de myocardbeschadiging, belangrijke consequenties.

Toen het hart (de myocarditis) bij diphtherie in het centrum van de belangstelling stond, was de therapie bij een circulatiestoornis gericht tegen een insufficiëntie van de hartspier. Later ging men denken aan een bijnierinsufficiëntie en richtte zijn therapie mede tegen deze insufficiëntie. De resultaten van deze therapie zijn tot nu toe teleurstellend.

Nu de aandacht op de shocktoestand gevallen is, richt men zijn therapie daarop. Men geeft transfusies van bloed of beter nog van plasma. Ook hiermede blijken de resultaten niet hoopgevend. We moeten bij deze therapie goed voor ogen houden, dat hiervan alleen resultaat is te verwachten in het begin van de ziekte. Zijn de bloedvaten eenmaal sterk beschadigd en is de shocktoestand irreversibel geworden, dan zal deze therapie niet meer helpen en zelfs nadelig werken; intraveneuse infusen zullen in dit stadium de bloedbaan direct verlaten en de oedeemneiging van de organen sterk vergroten. Voor het beschadigde hart betekenen deze ingrepen een extra belasting. Van deze zijde dreigt dus eveneens gevaar.

Het is te vroeg om op deze problemen een definitief antwoord te geven; hiervoor zullen nog meer klinische gegevens verzameld moeten worden.

SAMENVATTING

In hoofdstuk I werden de verschillende theorieën besproken, die in de loop der jaren zijn opgesteld over de aetiologie der circulatiestoornis bij diphtherie.

Aan de hand van de gegevens der patienten uit de infectie-afdeling van het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam werd in hoofdstuk II aangetoond, dat de circulatiestoornis (de z.g. hartdood) bij diphtherie de belangrijkste oorzaak van de dood is (61,6 %).

In de kliniek bleek de diphtherie nog een echte kinderziekte te zijn; 58,4 % van de patienten behoorde tot de leeftijdsgroep van 0—5 jaar en 72 % behoorde tot de leeftijdsgroep 0—10 jaar.

Naast de z.g.n. hartdood vormde de larynx-diphtherie met de tracheotomie een groot gevaar; 23,3 % van de overleden patienten waren na een tracheotomie overleden. Het was vooral de jongste groep, die aan dit gevaar blootstond. Er werd speciaal op gewezen, dat naast de bekende doodsoorzaken van de tracheotomie de dubbelzijdige pneumothorax een veel belangrijker plaats inneemt dan men tot nu toe heeft aangenomen.

Onder de patienten bevonden zich 12 met wond-diphtherie. Het is gebleken, dat bij deze ongewone localisatie van het diphtherische proces dezelfde complicaties te vrezen zijn van de kant van het circulatie-apparaat als bij de keeldiphtherie.

In hoofdstuk III wordt het klinische beeld van de circulatiestoornis besproken. Het is gebleken, dat deze circulatiestoornis ten dele bestaat uit een stoornis in de hartfunctie en ten dele uit een sterke perifere circulatiestoornis.

Bij het onderzoek van de circulatiestoornis is gebruik gemaakt van de volgende onderzoeksmethoden:

1. de electrocardiographie;
2. het onderzoek van de arteriële bloeddruk;
3. het onderzoek van de veneuse druk;
4. het onderzoek van stofwisselingsstoornissen;
5. pathologisch-anatomische gegevens.

Voor dit onderzoek werd aanvulling gezocht uit de gegevens van de patienten van de infectie-afdeling van het Algemeen Provinciaal-, Stads-, en Academisch Ziekenhuis te Groningen.

De electrocardiographische afwijkingen bleken bij diphtherie zeer sterk te zijn.

Behalve op de meer bekende ST-segment- en T-top veranderingen in de standaardafleidingen werd gewezen op het voorkomen van sterke afwijkingen in de thoracale afleidingen. Deze nog weinig bekende afwijkingen bestaan eveneens uit ST-segment- en T-topveranderingen.

Tevens werd gewezen op de afwijkingen, die gevonden worden aan de R-top; deze R-top wordt in de loop van het proces kleiner en kan tenslotte volledig gaan ontbreken. Er kunnen beelden ontstaan, die lijken op het voorwandinfarct. De veranderingen van de R-top zijn gedeeltelijk te verklaren door het plotseling optreden van een linker bundelblok. Deze afwijkingen duiden alle — evenals de afwijkingen in de standaardafleidingen — op een ernstige aandoening van het hele hart.

Prognostisch blijkt het ECG van betekenis te zijn. Een zeer ernstige prognose hebben de atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen en de veranderingen van de R-top in de thoracale afleidingen.

De veranderingen van de arteriële bloeddruk zijn zeer kenmerkend. Na een kortdurende stijging ontstaat een sterke bloeddrukdaling met een langzaam herstel. Deze veranderingen blijken primair een extra cardiale genese te hebben. De veranderingen van het myocard krijgen pas secundair invloed op de bloeddruk. De mogelijkheid wordt naar voren gebracht, dat deze extracardiale invloed ontstaat door een perifere circulatiestoornis, een shocktoestand. Deze en andere symptomen passen in het adaptiesyndroom van Selye.

De veneuse druk bleek bij enkele onderzochte gevallen tijdens de circulatiestoornis normaal te zijn. Dit komt geheel overeen met het klinische beeld, waarbij de collaps van de perifere vaten dikwijls opvallend is.

Van de stofwisselingsstoornissen was de sterk verminderde chlooruitscheiding in het begin van de ziekte opvallend. Dit symptoom zou kunnen duiden op een shocktoestand. In de reconvalescentie werd het chloor weer uitgescheiden; bij overlijden van de patient werd in de laatste phase van de ziekte de verminderde chlooruitscheiding steeds sterker. Dit uitblijven van de chlooruitscheiding blijkt een prognostisch ernstig verschijnsel te zijn.

De ureumstofwisseling toonde eveneens kenmerkende veranderingen. In het begin van de ziekte bestond een lichte extrarenale uraemie. Overleed de patient, dan trad in korte tijd een sterke stijging van het ureumgehalte van het bloed op (tot 4 g/L). Dit wordt verklaard door een nierfunctiestoornis samen met een langzamerhand slechter wordende hartfunctie. De negatieve stikstofbalans kan eveneens een aandeel in deze snelle stijging hebben. Er werd op gewezen, dat het pathologisch-anatomische beeld naast een sterke afwijking van het myocard ook symptomen laat zien, die duiden op een perifere circulatiestoornis. Het is zeer moeilijk op het pathologisch-anatomische beeld uit te maken, welk deel der verschijnselen door een cardiale stuwing en welk deel door een perifere circulatiestoornis wordt veroorzaakt.

De slotconclusie, waartoe deze onderzoeken hebben geleid, luidt als volgt:

bij de circulatiestoornis bij diphtherie bestaat naast een sterke aandoening van het myocard tevens een zeer uitgesproken perifere circu-

latiestoornis (shock). Door het samengaan van deze beide factoren ontstaat het bij diphtherie zo kenmerkende symptomencomplex. De indeling in een z.g.n. vroege en late hartdood kan gehandhaafd blijven in die zin, dat de vroege hartdood bijna geheel wordt beheerst door een perifere circulatiestoornis, terwijl bij de late hartdood sterke afwijkingen van het myocard op de voorgrond staan, hierbij blijft evenwel toch nog een perifere circulatiestoornis te bestaan. Dikwijls zagen wij de perifere circulatiestoornis aan de myocardaafwijkingen voorafgaan. De vraag is gerezen, of deze myocardaafwijkingen een gevolg kunnen zijn van de shocktoestand, zoals door enkele patholoog-anatomen naar voren is gebracht. Zij vatten de circulatiestoornis bij diphtherie op als een recidiverende shocktoestand. Deze theorie is zeer aantrekkelijk en kan ook in de kliniek enkele steunpunten vinden; er zullen echter nog nadere onderzoekingen over dit probleem verricht moeten worden om hierop een definitief antwoord te kunnen geven.

SUMMARY

In chapter one the various theories are discussed that were drawn up in the course of years concerning the etiology of circulatory disturbances in cases of diphtheria.

With the help of the data concerning the patients of the isolation ward of the „Zuider Ziekenhuis” at Rotterdam it is shown in chapter two that circulatory disturbance in cases of diphtheria is the most prevalent cause of death (61.6 %).

In the clinic diphtheria appeared still to be chiefly a children's disease; 58.4 % of the patients belonged to the age group of 0 to 5 years and 72 % belonged to the age group 0 to 10 years.

Besides the circulatory disturbance, laryngeal diphtheria with tracheotomy constituted a great danger; 23.3 % of the deceased patients died after tracheotomy. Particularly the youngest group was exposed to this danger. It is specially pointed out that beside the known causes of death from tracheotomy bilateral pneumothorax occupies a much more important place than was hitherto supposed.

Among the patients there were twelve with wounddiphtheria. It appeared that when the diphtheritic process has an unusual localization the same circulatory complications are to be feared as in cases of pharyngeal diphtheria.

In chapter three the clinical picture of the circulatory disturbance is discussed. It has appeared that this circulatory disturbance consists partly of a disturbance of the cardiac function and partly of a considerable disturbance of the peripheral circulation.

The examination of the circulatory disturbance was performed by means of the following methods of investigation:

1. Electrocardiography;
2. examination of the arterial blood pressure;
3. examination of the venous blood pressure;
4. examination of metabolic disturbance;
5. pathologico-anatomic data.

This investigation was supplemented from data concerning the patients of the isolation ward of the „Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis” at Groningen.

The electrocardiographic anomalies appear to be very marked in

cases of diphtheria. Besides the well-known changes of the ST-segment and the T-wave in the standard leads the occurrence of marked anomalies in the precordial leads are pointed out. These as yet little known anomalies also consist of changes of the ST-segment and the T-wave. At the same time the anomalies found in the R-wave are pointed out. This R-wave grows smaller during the course of the process and may eventually be completely missing. Images resembling a myocardial infarction of the anterior wall may result. The changes in the R-wave may be partly explained by the appearance of a left sided bundle branch block.

All these anomalies — just as the anomalies in the standard leads — indicate a serious affection of the whole heart. The electrocardiogram appears to be valuable for the prognosis. Disturbance of auriculoventricular conduction and changes of the R-wave in the precordial leads have a very serious prognosis.

The changes of the arterial blood pressure are very characteristic. After a rise of a short duration a marked fall of the blood pressure takes place with a slow recovery. These changes appear to be primarily of extracardiac origin. The changes of the myocardium only have a secondary influence on the blood pressure. The possibility that this extracardiac influence is caused by a disturbance of the peripheral circulation (shock) is suggested. These and other symptoms fit in with the Seley-syndrome.

The venous blood pressure appears in some cases to be normal during the circulatory disturbance. This is completely consistent with the clinical picture, where the collapse of the peripheral vessels is often striking.

Of the metabolic disturbances the markedly decreased excretion of chlorine at the beginning of the illness is striking. This symptom might indicate shock. During reconvalescence the excretion of chlorine increases again; when the patient dies this decrease of the excretion grows more and more marked during the last phase of the illness. This lack of excretion of chlorine proves to be a serious phenomenon as to the prognosis.

The urea metabolism also shows characteristic changes. At the beginning of the illness slight extrarenal uraemia exists. If the patient dies a marked increase of the urea content of the blood (as much as

4 gram/litre) appears within a short time. This is explained by a disturbance of the renal function coupled with a gradual deterioration of the function of the heart. The negative nitrogen equilibrium may also play a part in this rapid increase. It is pointed out that the pathologico-anatomic picture, besides marked anomalies of the myocardium, also displays symptoms indicating a disturbance of the peripheral circulation. It is very difficult to make out from the pathologico-anatomic picture which part of the phenomena is caused by cardiac insufficiency and which part by disturbances of the peripheral circulation.

The final conclusions arrived at by means of these investigations are the following: in the circulatory disturbance in cases of diphtheria, besides a marked affection of the myocardium also a very obvious disturbance of the peripheral circulation (shock) exists. The combination of these two factors causes the syndrome so characteristic of diphtheria. The division into so-called early and late death can be maintained in this sense, that the early circulatory disturbance is all but completely dominated by the disturbance of the peripheral circulation, whereas in late circulatory disturbance the anomalies of the myocardium predominate, still coupled however with disturbance of the peripheral circulation. We often saw the disturbance of the peripheral circulation preceding the anomalies of the myocardium. The question has arisen whether these myocardiac anomalies may be a result of shock, as is suggested by a few pathologico-anatomists. They consider the circulatory disturbance in diphtheria as a recurring shock.

This theory is very attractive and also has a few clinical footholds. Closer investigations into this problem will have to be performed, however, before it will be possible definitely to answer it.

LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- Abramow, S. Zeitschr. f. Imm. u. Exper. Ther. **15**: 12, 1912.
 Allen, R. C., Brit. Med. J. **1**: 267, 1921.
 Alstaed, S. Quart. J. Med. **15**: 277, 1932.
 — Lancet, **1**: 413, 1933.
 Amenomiya, R. Virch. Arch. **202**: 107, 1910.
 Andersen, M. S., Acta Med. Scand. **84**: 253, 1934.
 Anitschkow, N. Virch. Arch. **211**: 193, 1913.
 Apitz, K. Zeitschr. f. Ges. Exper. Med. **89**: 699, 1933.
 Aviragnet, E. C.; Lutembacher, R.; Le Soudier, Arch. Mal. Coeur **241**, 1918.
 Ball, D. Amer. Heart J. **29**: 704, 1945.
 Bamberger P.; Never, H. E. Zeitschr. f. Kinderh. **58**: 324, 1937.
 Bamberger, P.; Never, H. E.; Oelkers, H. A. Klin. Wschr. **17**: 151, 1958.
 Bamberger, P.; Wendt, L. Klin. Wschr. **14**: 846, 1935.
 Bamberger, P.; Zell, W. Zeitschr. f. Kinderh. **58**: 307, 1937.
 Beer, A. Ergeb. Inn. Med. und Kinderh. **59**: 339, 1940.
 — Zeitschr. f. Kinderh. **62**: 344, 1941.
 Begg, N. D. Lancet. **1**: 480, 1935.
 — Lancet. **1**: 857, 1937.
 Behr, W. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. **187**: 310, 1941.
 Bell, E. T.; Knutson, R. C. J. A. M. A. **134**: 44, 1947.
 Bennholdt-Thomsen, C. Med. Klin. **36**: 966, 1940.
 Berger, E. Klin. Wschr. **16**: 1177, 1937.
 Bernhardt, H. Dtsch. Med. Wschr. **62**: 1123, 1936.
 Bingel, A. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. **104**: 370, 1911.
 Birch-Hirschfeld. Jahrb. f. Ges. Natur u. Heilk. 1878—79, 26.
 Blacher, W. Jahrb. f. Kinderh. **79**: 166, 1914.
 — Jahrb. f. Kinderh. **101**: 13, 1923.
 Blokhuys, B. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **88**: 216, 1944.
 Bloom, B.; Perlow, S. Amer. Heart J. **5**: 486, 1930.
 Bock, H. Zeitschr. f. Kreislauff. **30**: 761, 1938.
 Bok, J.; Mullers, J. B. Acta Med. Scand. **128**: 584, 1947.
 Boller, R. Klin. Wschr. **19**: 991, 1940.
 Bolt, W. Zeitschr. f. Kreislauff. **32**: 345, 1940.
 — Zeitschr. f. Kreislauff. **33**: 75, 1941.
 Borst, J. G. G. The maintenance of an adequate cardiac output by the regulation of the urinary excretion of water and sodium chloride; an essential factor in the genesis of oedemen. Amsterdam 1948.
 Boyer, N. H. New Engl. J. of Med. **230**: 226 en 256, 1944.
 Boyle, R. W.; McDonald, C. H.; De Groat, A. F. Amer. Heart J. **18**: 201, 1939.

- Bretonneau, P. Die Diphtherie. 1826. Vertaald in het Duitsch door Mülle, N. 1927.
- Brockington, C. F. Lancet. I: 1387, 1931.
- Brodie, T. G. Brit. Med. J. II: 1282, 1899.
- Brugsch, H.; Fülling, G. Klin. Wschr. 15: 366, 1936.
- Brugsch, T.; Grunke, W. Med. Klinik. 25: 541, 1929.
- Buchem, F. S. P. van; Polak Daniels, L. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 76: 4318, 1932.
- Buchem, F. S. P. van; Ziekten van het hart. Amsterdam 1947.
- Büchner, F. Klin. Wschr. 16: 1409, 1937.
- Burkhardt, E. A.; Eggleston, C.; Smith, L. W. Amer. J. of Med. Sc. 195: 301, 1938.
- Burnett, C. T.; Piltz, G. F. J. A. M. A. 93: 1120, 1929.
- Butler, S.; Levine, S. A. Amer. Heart J. 5: 592, 1930.
- Castberg, Th.; Schwartz, M. Acta Med. Scand. 126: 459, 1947.
- Catel, W. Monatschr. f. Kinderh. 64: 372, 1936.
- Chamberlain, E. H.; Alstead, S. Lancet. I: 970, 1931.
- Ch'in, K. Y.; Huang, C. H. Amer. Heart J. 22: 690, 1941.
- Clauberg, K. W.; Döring, H. P. Klin. Wschr. 16: 1492, 1937.
- Clerc, A.; Levy, R. Presse Med. 38: 1257, 1930.
- Cookson, H. Brit. Heart J. 7: 63, 1945.
- Corcoran, A. C.; Page, I. H. J. A. M. A. 134: 436, 1947.
- Corday, E.; Bergman, H. C., Schwartz, L. L.; Spritzler, R. J.; Prinzmetal, M. Amer. Heart J. 37: 560 1949.
- Dauwe. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 82: 2732, 1938.
- Deussung, R. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 122: 453, 1917.
- Dieckhoff, J. Klin. Wschr. 16: 1154, 1937.
- Klin. Wschr. 22: 50, 1943.
- Klin. Wschr. 22: 378, 1943.
- Dieckhoff, J.; Schüller, K. Klin. Wschr. 17: 936, 1938.
- Dieckhoff, J.; Schulz, E. Naunyn-Schmeideberg's Arch. f. Exper. Path. u. Pharm. 185: 418, 1937.
- Dougherty, Th. F.; White, A. J. of Lab. and Clin. Med. 32: 584, 1947.
- Dunn, A. D., J. A. M. A. 50: 1985, 1908.
- Dijkstra, C. H., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 79: 1352, 1935.
- Eckhardt, P., Verh. der Dtsch Ges. f. Kreislauff, 12e tagung: 177, 1939.
- Edmunds, Ch. W.; Johnston, F., Amer. Heart J. 4: 16, 1929.
- Elkeles, A.; Heimann, F., Klin. Wschr. 7: 836, 1928.
- Elkeles, A., Med. Klin., 25: 674, 1929.
- Eppinger, H. Dtsch. Med. Wsch. 29: 257 en 285, 1903.
- Zeitschr. f. Klin. Med., 133: 1, 1937.

- Evans, E. I.; Watson, J. G.; Hoover, M. J. *Surgery*. 15: 420, 1944.
- Fahr, Th. *Virch. Arch.* 221: 38, 1916.
- Fishberg, A. M. *Heart failure*. Lea en Febiger Philadelphia 1946.
- Fleming, G. B.; Kennedy, A. M. *Heart* II: 77, 1910—11.
- Förster, F. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 85: 44, 1906.
- Frank, H. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 179: 433, 1937.
- Friedemann, J. H. *Jahrb. f. Kinderh.* 36: 50, 1893.
- Friedemann, U. *Dtsch. Med. Wschr.* 46: 1134, 1920.
- *Dtsch. Med. Wschr.* 47: 1581, 1921.
- *Dtsch. Med. Wschr.* 58: 1644, 1932.
- *Dtsch. Med. Wschr.* 58: 1683, 1932.
- Fromm, I. *Arch. f. Kinderh.* 117: 198, 1939.
- Gaarenstroom, J. H. *Hormonen in de Medische praktijk*. Amsterdam 1946.
- Giraud, P.; Jouve, A.; Senez, J.; Heurtematte, A. *Presse Med.* 54: 570, 1946.
- Gold, H., J. A. M. A. 87: 2047, 1926.
- Gohr, H.; Bolt, W. *Klin. Wschr.* 19: 808, 1940.
- Gore, I.; Saphir, O. *Amer. Heart J.* 34: 827, 1947.
- *Amer. Heart J.* 34: 831, 1947.
- Gore, I. *Amer. J. Med. Sc.* 215: 257, 1948.
- Gorter, E. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 74: 1022, 1930.
- Greene, R. C. *Amer. Heart J.* 32: 250, 1946.
- Grunke, W. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 115: 546, 1931.
- Günther, G. W. *Frankf. Zeitschr. f. path.* 54: 550, 1940.
- Hansen-Ymker, H. A. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 90: 208, 1946.
- Harding, M. E. *The circulatory failure of diphtheria*. Oxford 1920.
- *Lancet*. 1: 737, 1921.
- Harrell, G. T.; Aikawa, J. K. *Arch. Int. Med.* 83: 331, 1949.
- Harries, E. H. R.; Mitman, M. *Clinical practice in infectious diseases*. 1947.
- Hartl, K.; Richter, W. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 175: 320, 1933.
- Hegglin, R. *Arch. f. Kreislauff.* 8: 173, 1944.
- Heilhecker, W. *Frankf. Zeitschr. f. path.* 8: 319, 1911.
- Henderson, Y. *Amer. J. of Physiol.* 27: 152, 1910.
- Herbrand, W. *Dtsch. Med. Wschr.* 62: 1130, 1936.
- Herderschêe, D. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 74: 248, 1930.
- *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 77: 5572, 1933.
- *Besmettelijke ziekten*. Amsterdam 1940.
- *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 87: 695, 1943.
- Hesse, B. *Jahrb. f. Kinderh.* 36: 19, 1893.
- Hinsbergh, W. C. M. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 91: 1524, 1947.
- Hollwachs, W. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 64: 770, 1899.
- Hoogendoorn, D. *Over de diphtherie in Nederland*. Diss. Leiden 1948.

- Hoppe-Seyler, G. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. **49**: 531, 1892.
- Hoskin, J. Lancet. **1**: 1141, 1926.
- Ho-Ta-Khank. Annales de Méd. **45**: 114, 1939.
- Hottinger, A. Ueber die malige sogenannte toxische diphtherie 1932.
- Howland, J., J. A. M. A. **51**: 2121, 1908.
- Hume, W. E. Heart, **5**: 25, 1913—14.
- Hume, W. E.; Clegg, S. J. Quart. J. of Med. **8**, 1914—15.
- Jaffé, R. Arbeiten aus dem institut für experimentelle therapie und dem Georg Speyer Hause zu Frankfurt A.M. **2**: 1, 1920.
- Joe, A. The acute infectious fevers. 1947.
- Jongh, C. L. de. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **88**: 372, 1944.
- Josephthal, F. Wien. Arch. f. Inn. Med. **26**: 15, 1935.
- Katz, L. N. Electrocardiography. Philadelphia 1946.
- Kaunitz, H. Zeitschr. f. Klin. Med. **131**: 192, 1937.
- Kaunitz, H.; Schober, B. Zeitschr. f. Klin. Med. **131**: 219, 1937.
- Kay, C. F.; Livingood, Cl. S. Amer. Heart J. **31**: 744, 1946.
- Kensaburo Kamogai; Shigeru Yamagami; Yutaka Nikai; Shunje Imai. Klin. Wschr. **16**: 987, 1937.
- Kiss, P. v.; Horangi-Hechst B. Jahrb. f. Kinderh. **143**: 363, 1934.
- Kiss, P. v. Arch. f. Kinderh. **94**: 97, 1931.
- Klin. Wschr. **16**: 1493, 1937.
- Klemola, E. Arch. f. Kreislauff. **13**: 160, 1944.
- Korach, S. Med. Klin. **25**: 427, 1929.
- Krehl, L. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. **51**: 416, 1893.
- Kuiper, J. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **66**: 2704, 1922.
- Labadie-Lagrange geciteerd door Scagliosi.
- Leede, W. H. Zeitschr. f. Kinderh. **8**: 88, 1913.
- Leete, H. M. Lancet. **1**: 136, 1938.
- Lereboullet, P.; Gournay, J. J.; Donats, J. Annales de Méd. **29**: 547, 1931.
- Lepeschkin, E. Das Elektrokardiogramm. Th. Steinkopff, Dresden und Leipzig. 1942.
- Leyden, E. Zeitschr. f. Klin. Med. **4**: 334, 1882.
- Leys, D. G. Brit. Heart J. **7**: 57, 1945.
- Lookeren Campagne, J. van. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **87**: 1112, 1943.
- Loth, M. Arch. Int. Med. **31**: 637, 1923.
- Lotze, H.; Thaddea, S. Klin. Wschr. **15**: 1512, 1936.
- Mac Callum, W. G. Amer. J. of Med. Sc. **147**: 37, 1914.
- Maclean, A., J. of Hyg. **37**: 345, 1937.
- Mainzer, F. Acta Med. Scand. **131**: 269, 1948.
- Martin, H. Revue de Méd. **1**: 381, 1881.
- Revue de Méd. **3**: 103, 1883.
- Marvin, H. U.; Buckley, R. C. Heart. **11**: 309, 1924.

- Marvin, H. M. Amer. J. of Dis. Children. **29**: 433, 1924.
 — Amer. Heart J. **4**: 100, 1929.
- Massey, F. C.; Walker, W. J. Arch. Int. Med. **81**: 9, 1948.
- Maszhoff, W. Arch. f. Kreislauff. **3**: 142, 1938.
- McCulloch, H. Amer. J. Dis. Children. **20**: 89, 1920.
- Meessen, H. Ziegler's Beiträge. **102**: 191, 1939.
- Messer, H. Dtsch. Med. Wschr. **62**: 1131, 1936.
- Middelhoven, A. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **89**: noodnummer 19, 215, 1945.
- Mitman, M.; Begg, N. D. Lancet. **1**: 1438, 1935.
- Moltschanoff, W. Jahrb. f. Kinderh. **76**: 200, 1912.
- Mönckeberg, J. G. Berl. Klin. Wschr. **46**: 45, 1909.
- Moon, V. H. Shock; its dynamics, occurrence and management. 1942.
 — J. A. M. A. **134**: 425, 1947.
- Mortensen, V. Acta Med. Scand. **125**: 283, 1946.
- Mosler, F. Ach. f. Heilkunde. **14**: 61, 1873.
- Müller, H. Münch. Med. Wschr. **84**: 924, 1937.
- Myers, G. N.; J. of Pharm. and Exper. Therap. **49**: 483, 1933.
- Nathanson, M. H. Arch. Int. Med. **42**: 23, 1928.
- Nehb, W. Verh. der Dtsch. Ges. f. Kreislauff., 12te tagung: 177, 1939.
- Neubauer, C. Brit. Med. J. **2**: 91, 1942.
 — Brit Heart J. **7**: 59, 1945.
- Nieuwenhuysse, P. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **66**: 1897, 1922.
- Nitschke, A.; Krätschell, B. Klin. Wschr. **17**: 374, 1938.
- Nonnenbruch, W. Wiener Klin. Wschr. **50**: 211, 1937.
- Norpoth, L. Med. Klin. **35**: 272, 1939.
- Nota, J. H. W. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. **89**: noodnummer 32, 433, 1945.
 — Ned. Tijdsch. v. Geneesk., **90**: 586, 1946.
- Ortner, N. Zeitschr. f. Heilk. **26**: 121, 1905.
- Otto, H. Klin. Wschr. **17**: 1653, 1938.
- Parade, G. W.; Petersen, U. Jahrb. f. Kinderh. **145**: 22, 1935.
- Parkinson, J. Heart. **6**: 13, 1915—17.
- Pässler, H. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. **64**: 715, 1899.
- Pässler, H.; Rolly. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. **77**: 96, 1903.
- Pieters, J. A. A. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **89**: noodnummer 32, 434, 1945.
- Plum, P. Lancet. **2**: 1375, 1939.
 — Acta Med. Scand. **101**: 511, 1939.
- Polak Daniels, L. Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied. Hartziekten. 1936, 48.
- Porter, W. T.; Pratt, J. H.; Amer. J. of Physiol. **33**: 431, 1914.
- Price, F. W.; Mackenzie, I. Heart. **3**: 233, 1911—12.

- Rabot; Philippe. Arch. de Méd. Exper. et d'Anat. pathol., **3**: 646, 1891. geciteerd door Ch'in, Huang.
- Reid, W. D. Amer. Heart J. **5**: 524, 1930.
- Rohmer, P. Zeitschr. f. Exper. Path. und. Ther. **11**: 426, 1912.
- Romberg, E.; Pässler, H.; Bruhns, C.; Müller, W. Dtsch. Arch. f. Klin. Med., **64**: 652, 1899.
- Romberg, E. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. **49**: 413, 1892.
- Rosenbach, J. Virch. Arch. **70**: 352, 1877.
- Rössle, R. Klin. Wschr. **14**: 769, 1935.
- Rostoski, O. Zeitschr. f. Kreislauff. **35**: 81, 1943.
- Scagliosi, G. Virch. Arch. **146**: 115, 1896.
- Schallock, G. Klin. Wschr. **15**: 1408, 1936.
- Schamschin, W. Ziegler's Beiträge. **18**: 64, 1895.
- Schippers, J. C. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **53**: 1969, 1909.
- Schmidt, E. G.; Eastland, J. S.; Burns, J. H. Arch. Int. Med. **54**: 466, 1934.
- Schweitzer, P. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. **90**: 44, 1946.
- Schwentker, F. F.; Noël, W. W. Bull. Johns Hopkins Hosp. **45**: 276, 1929.
- Schwensen, G., J. Inf. Dis. **30**: 279, 1922.
- Science, P. Lancet. **1**: 779, 1938.
- Seckel, H. Jahrb. f. Kinderh. **142**: 269, 1934.
- Med. Klinik. **31**: 1603, 1935.
- Selye, H. Endocrinology. **21**: 169, 1937.
- Annales d'Endocrin. **7**: 289, 1946.
- Shookhoff, Ch.; Taran, L. M. Amer. J. Dis. Children. **42**: 811, 1931.
- Slooten, E. A. v. Over de weefselbeschadigingen bij diphtherie. Diss. Amsterdam, 1947.
- Smith, S. C. J. A. M. A. **77**: 765, 1921.
- Soffer, L. J. Diseases of the adrenals. 1947.
- Spang, K. Arch. f. Kreislauff. **12**: 343, 1943.
- Arch. f. Kreislauff. **13**: 1, 1943.
- Spanje, A. J. H. v.; Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **91**: 3206, 1947.
- Stecher, R. M. Amer. Heart J. **4**: 715, 1929.
- Amer. Heart J. **4**: 545, 1929.
- Steenhuis, G. H. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **89**: noodnummer 26, 299, 1945.
- Stejskal, K. v. Zeitschr. f. Klin. Med. **44**: 367, 1902.
- Zeitschr. f. Klin. Med. **51**: 129, 1903.
- Straub, M. Gen. Bladen. **39**: 29, 1942.
- Tanaka, T. Virch. Arch. **207**: 115, 1912.
- Thaddea, S. Klin. Wschr. **14**: 1275, 1935.
- Dtsch. Med. Wschr. **62**: 1117, 1936.

- Thompson, W. P.; Golden, S. E.; White, P. D. Amer. Heart J. **13**: 534, 1937.
- Veronese, F. Wiener Klin. Wschr. **6**: 401, 1893.
- Virchow, R. Virch. Arch. **4**: 261, 1852.
- Visser, B. P. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **88**: 320, 1944.
- Warthin, A. C., J. Infect. Dis. **35**: 32, 1924.
- Wassmann, K. Acta Med. Scand. **124**: 27, 1946.
- Weiskotten, H. G. J. A. M. A. **72**: 259, 1919.
- Werner, S. Klin. Wschr. **17**: 17, 1938.
- Weselmann, H. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. **181**: 257, 1938.
- Wey, A. P. van der. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **87**: 203, 1943.
- Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **89**: noodnummer 29, 341, 1945.
- White, P. D. Amer. J. Med. Sc. **163**: 335, 1922
- Heart Disease. New York 1945.
- Wiesel, J. Ztschr. f. Heilk. **26**: 107, 1905.
- Wiggers, C. J. Amer. Heart J. **33**: 633, 1947.
- Williams, J. L., Dick, G. F. Arch. Int. Med. **50**: 80, 1932.
- Witt, D. B.; Lindner, E.; Katz, L. N. Amer. Heart J. **13**: 691, 1937.
- Zadoc—Kahn, B. Les anomalies électrocardiographiques au cours de la diphthérie. Thèse de Paris 1931.
- Zandijk, L. Gen. Gids. **25**: 95, 1947.
- Zinck, K. H. Pathologische Anatomie der verbrennung. Veröffentlichungen aus der konstitutions- und wehrpathologie 46, Jena 1940.
- Klin. Wschr. **19**: 78, 1940.
- Zschr. f. Kinderh. **62**: 782, 1941.

ILLUSTRATIES

BEHORENDE BIJ PROEFSCHRIFT

CIRCULATIESTOORNIS BIJ DIPHTHERIE

DOOR

J. L. VAN WERMESKERKEN

Verklaring enz.



= *Diurese*



= *Ureum*



= *Chloor*

Hb = *Haemoglobine gehalte*

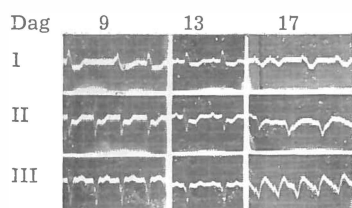
Bl.dr. = *Bloeddruk*

P = *Pols*

T = *Temperatuur*

Vd = *Veneuse druk*

Ct = *Circulatie tijd*



CF₂

CF₄

Fig. 1, geval no. 4

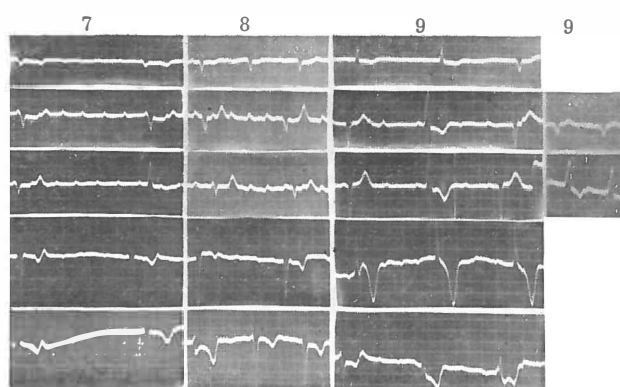


Fig. 2, geval no. 10.

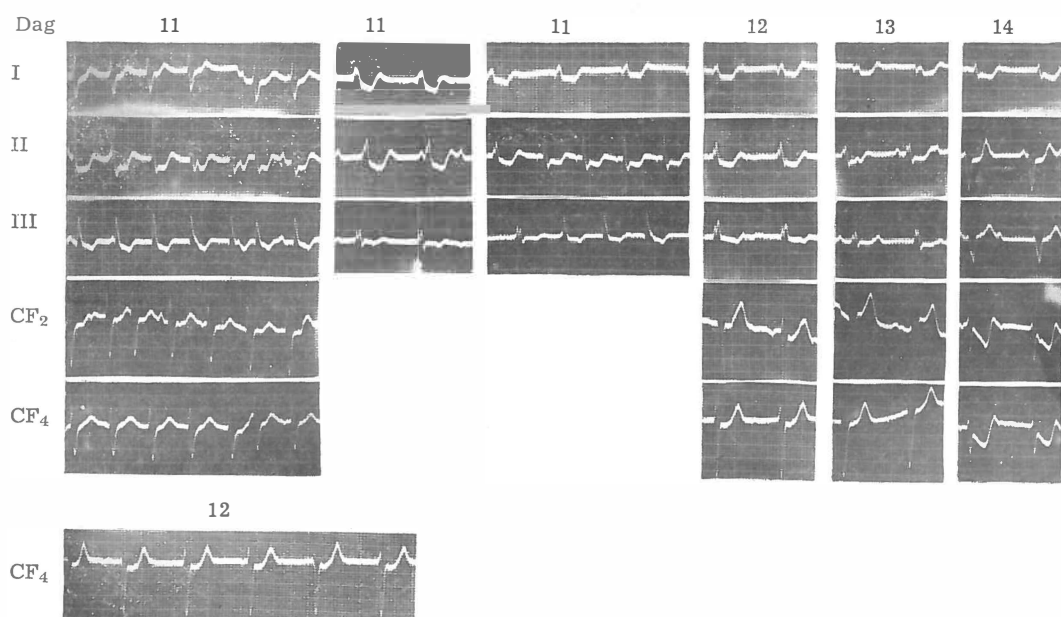


Fig. 3, geval no. 11.

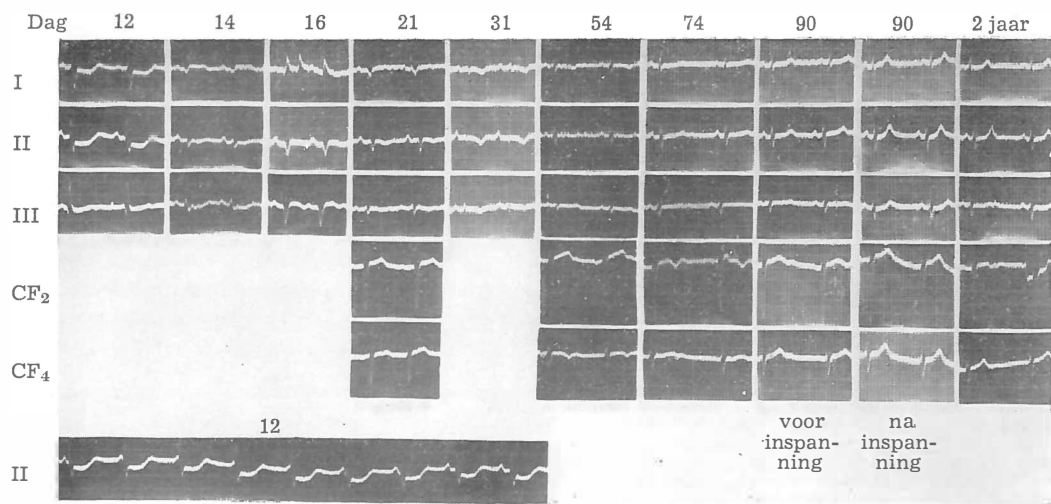


Fig. 4, geval no. 15.

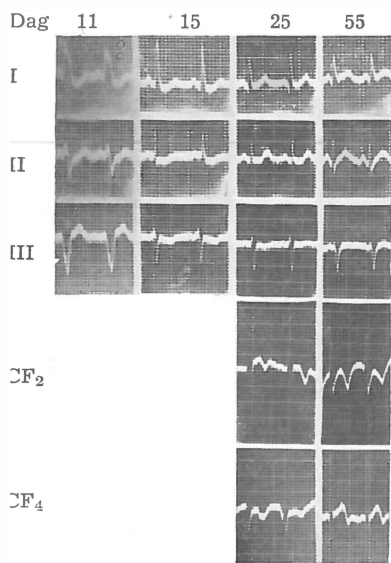


Fig. 5, geval no. 18.

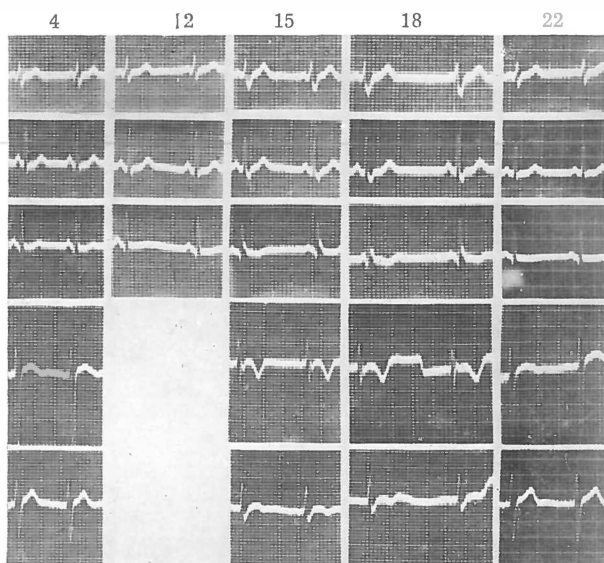


Fig. 6, geval no. 21.

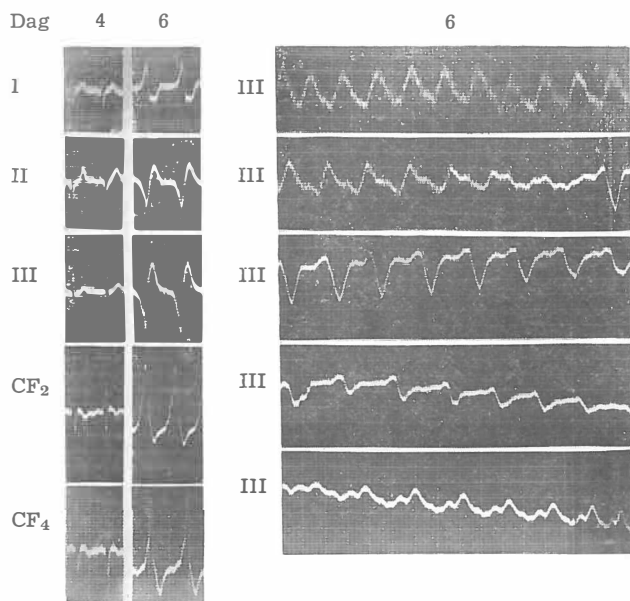


Fig. 7, geval no. 23.

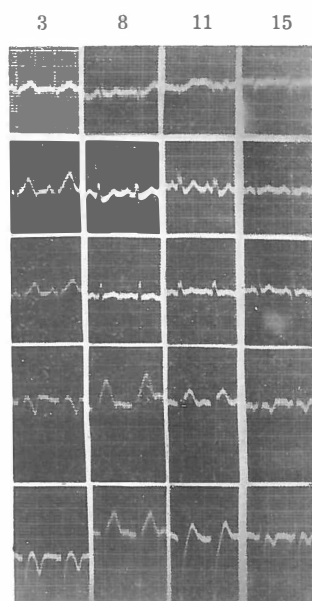


Fig. 8, geval no. 41.

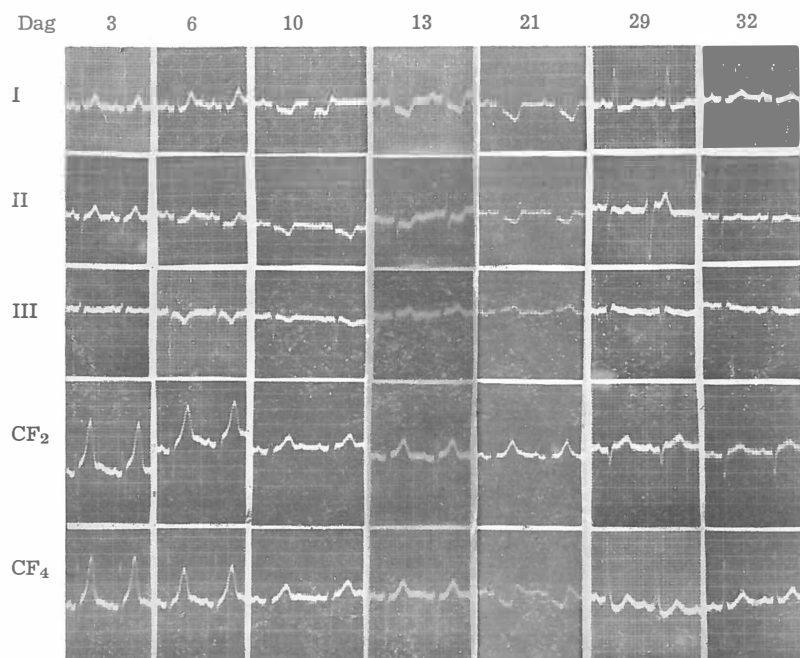


Fig. 9, geval no. 60.

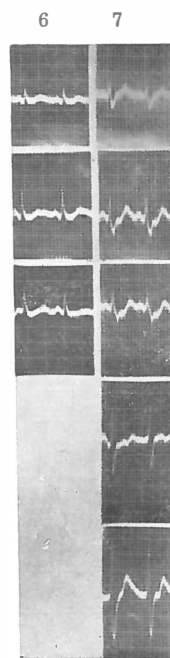


Fig. 10,
geval no. 66

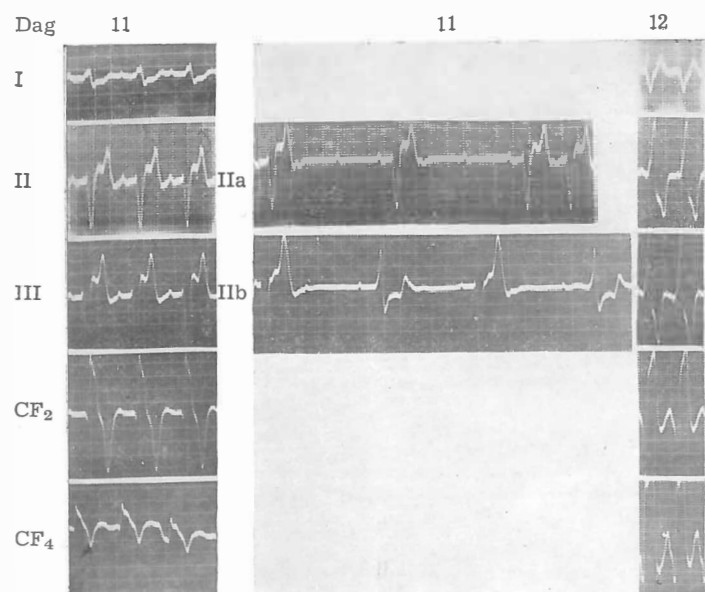


Fig. 11, geval no. 67.

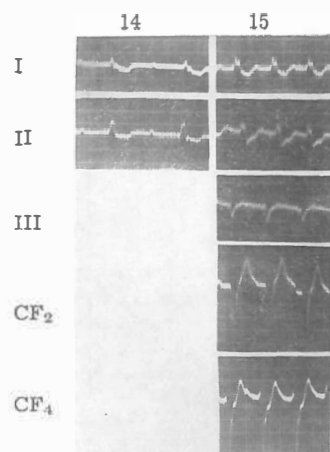


Fig. 12, geval no. 69.

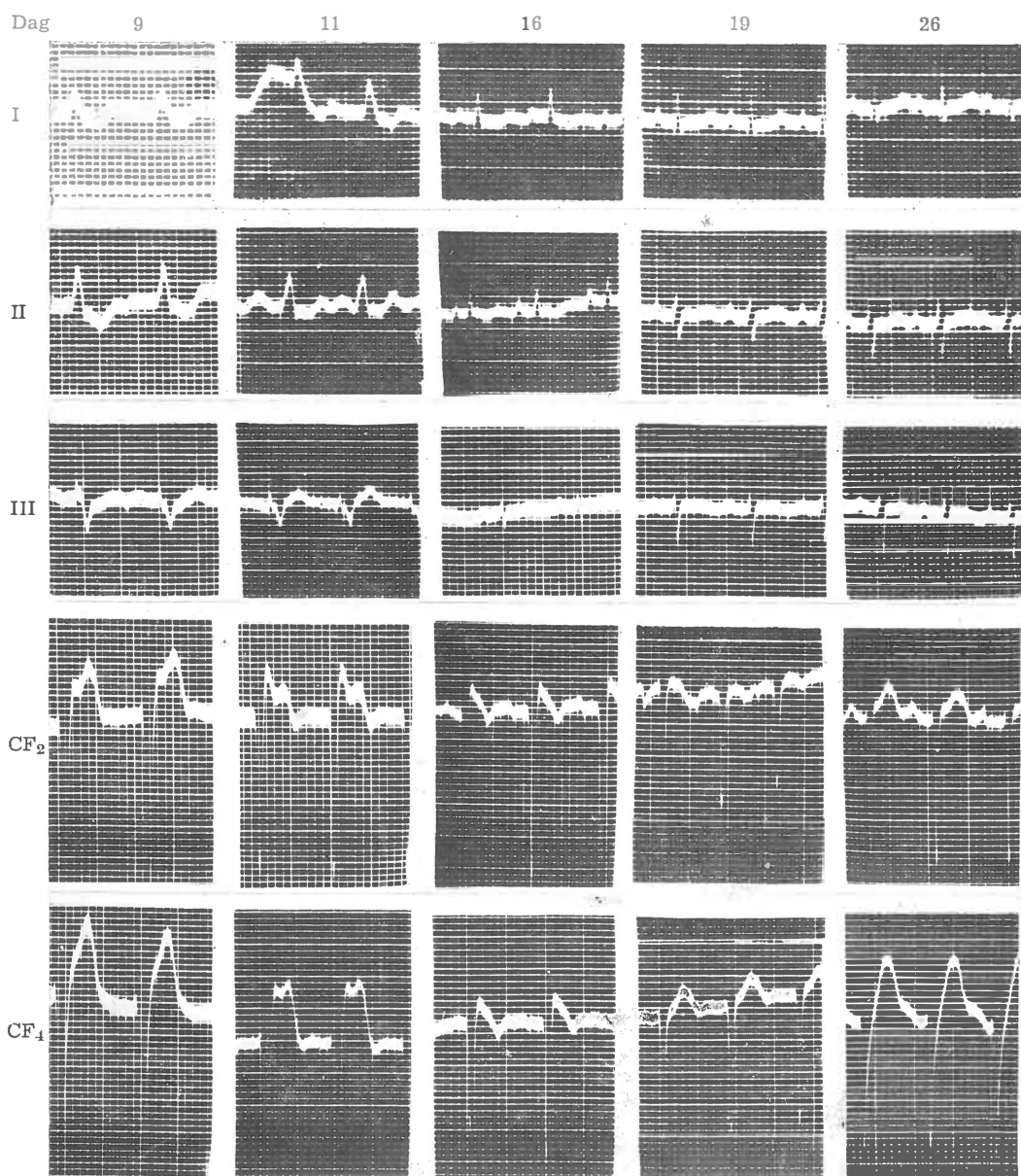


Fig. 13, geval no. 87.

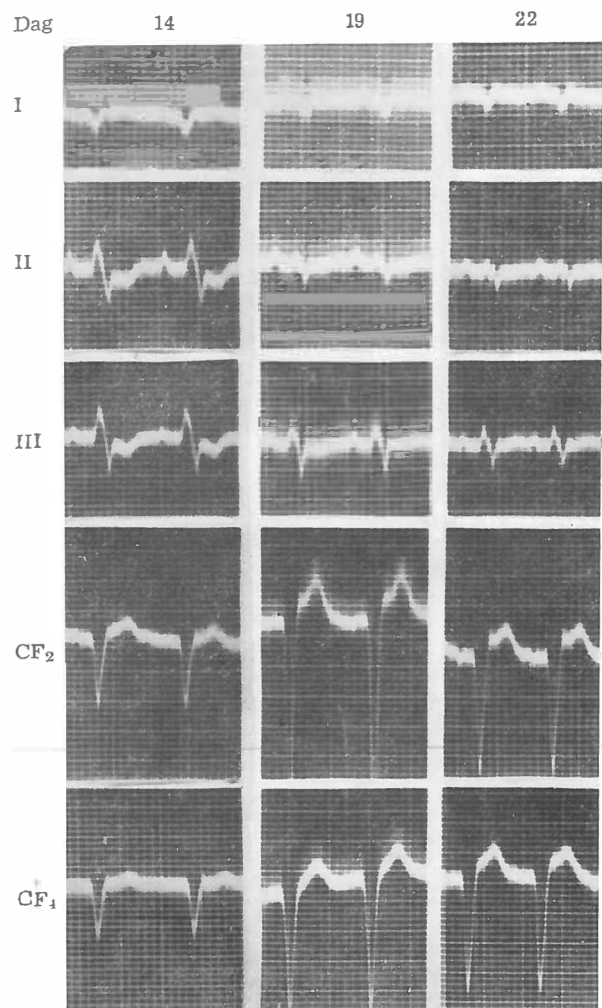


Fig. 14, geval no. 113.

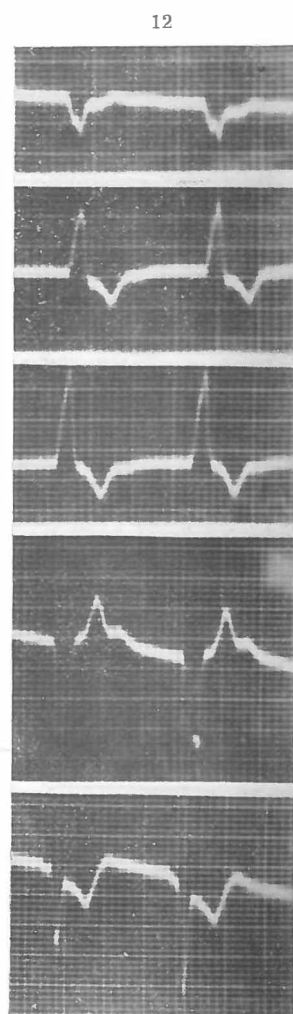


Fig. 15, geval no. 118.

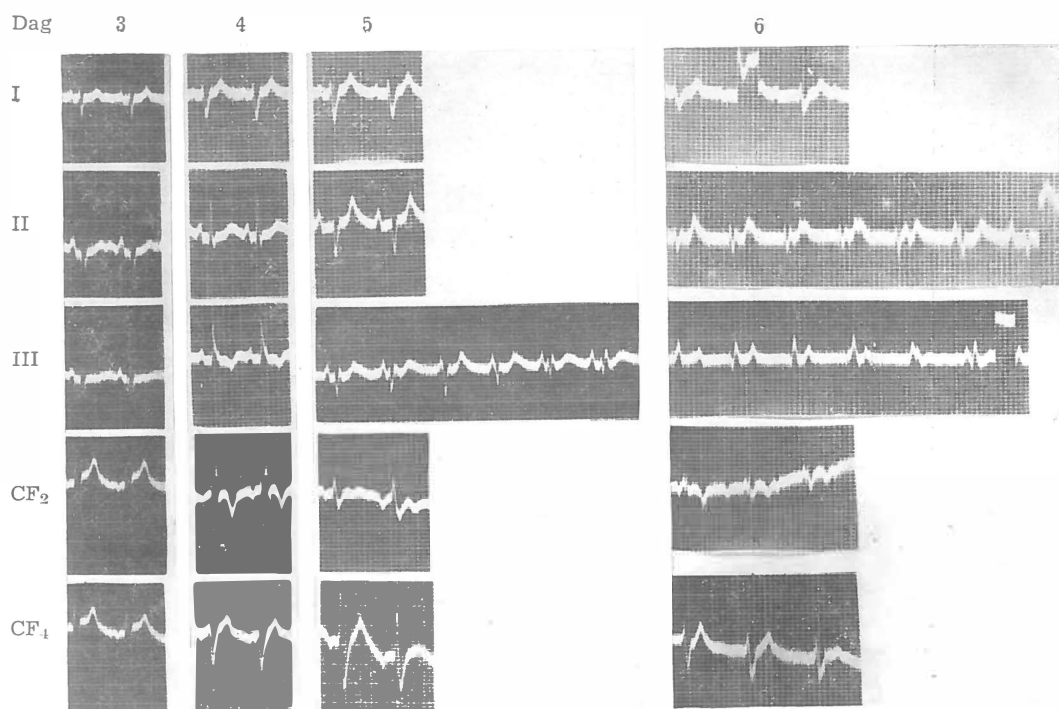


Fig. 16, geval no. 120.

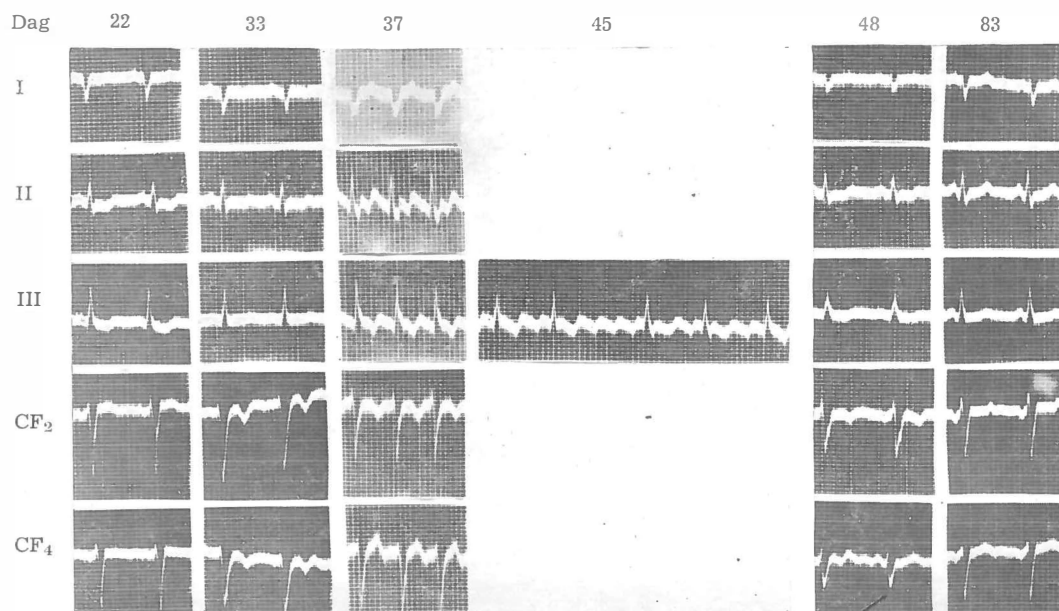


Fig. 17, geval. no. 121.

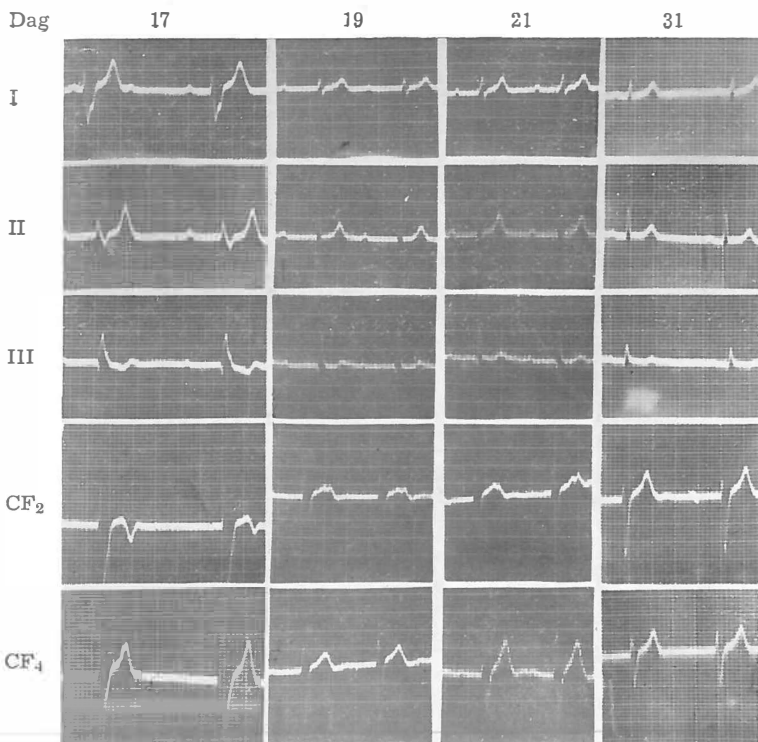


Fig. 18, geval no. 122.

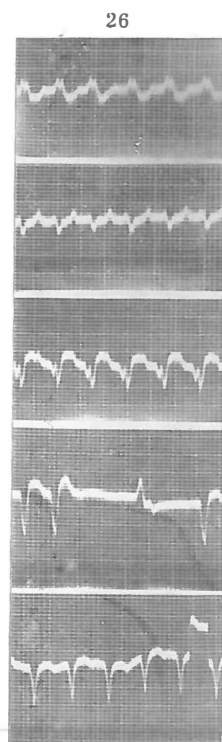


Fig. 19, geval no. 124.

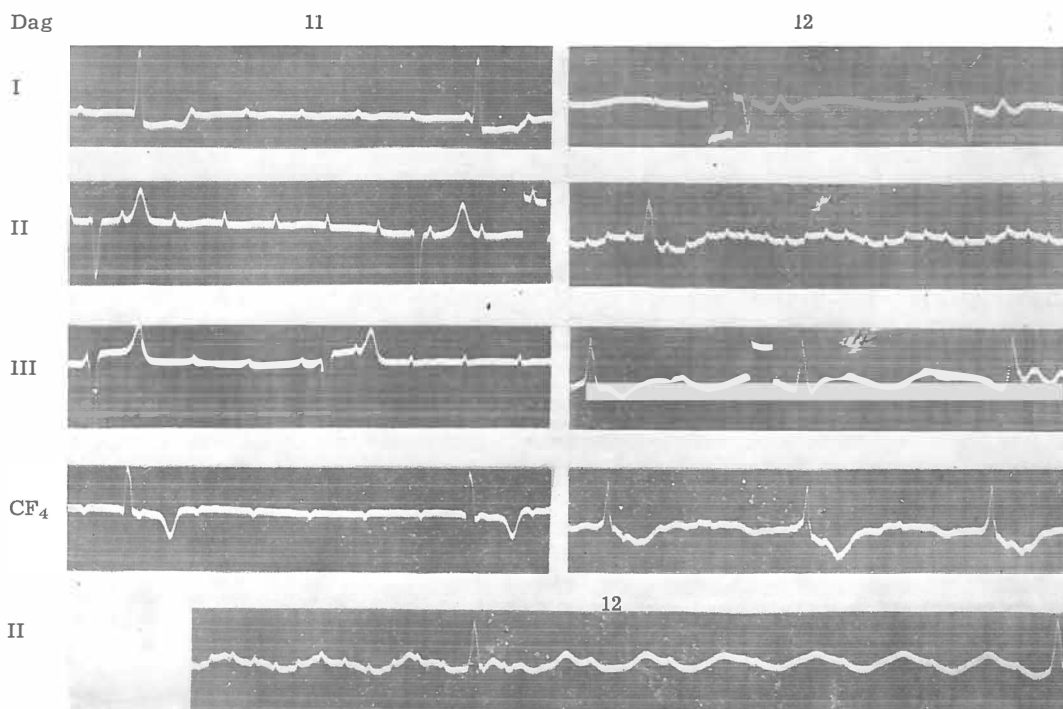


Fig. 20, geval no. 126.

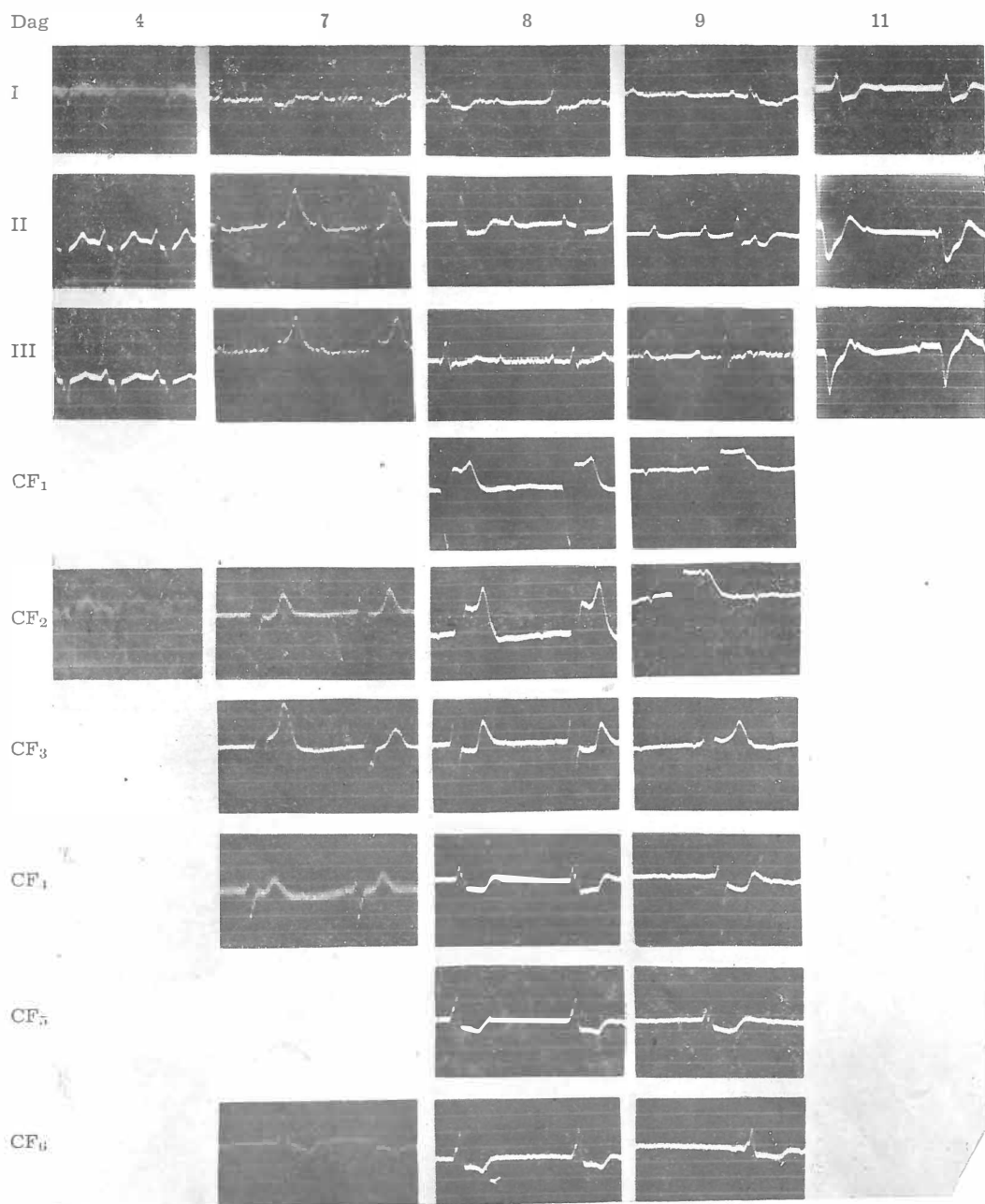


Fig. 21, geval no. 132.

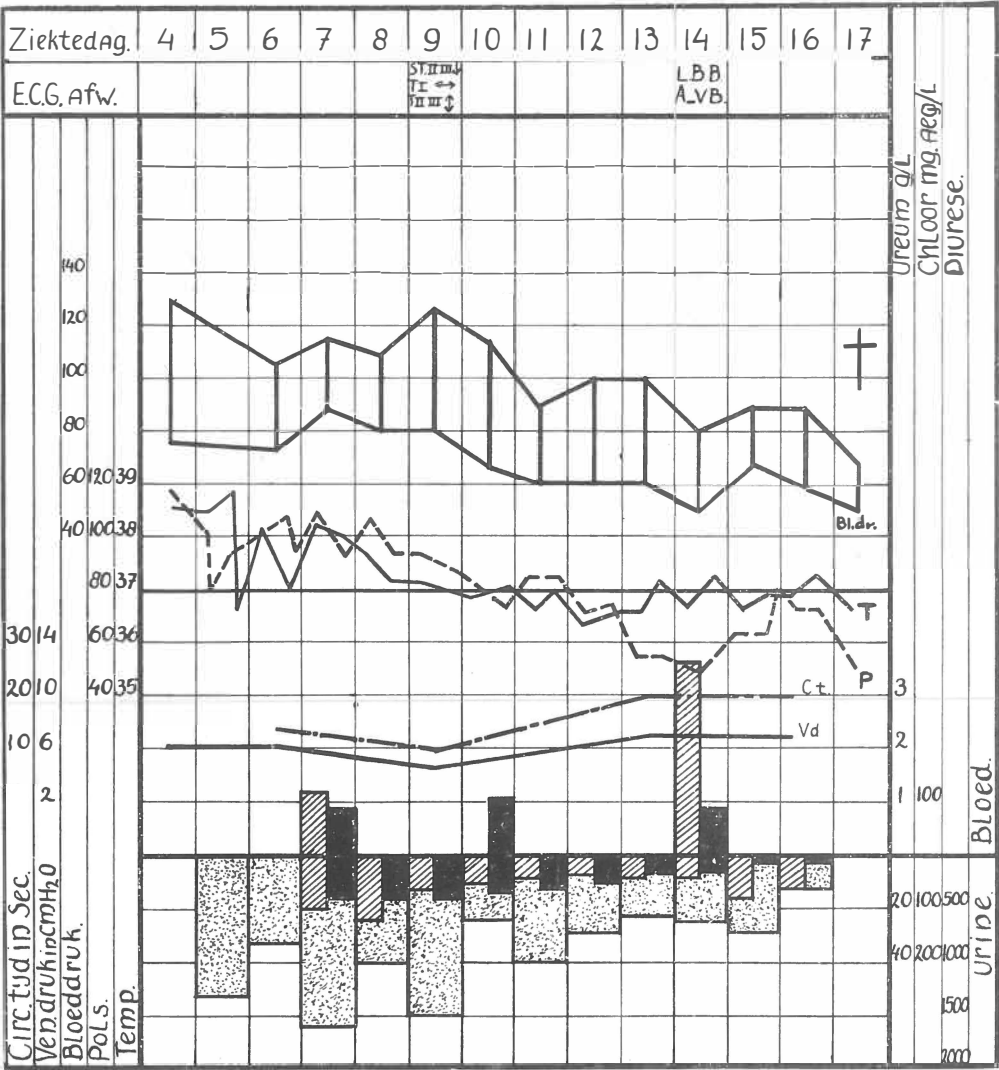


Fig. 22, geval no. 128

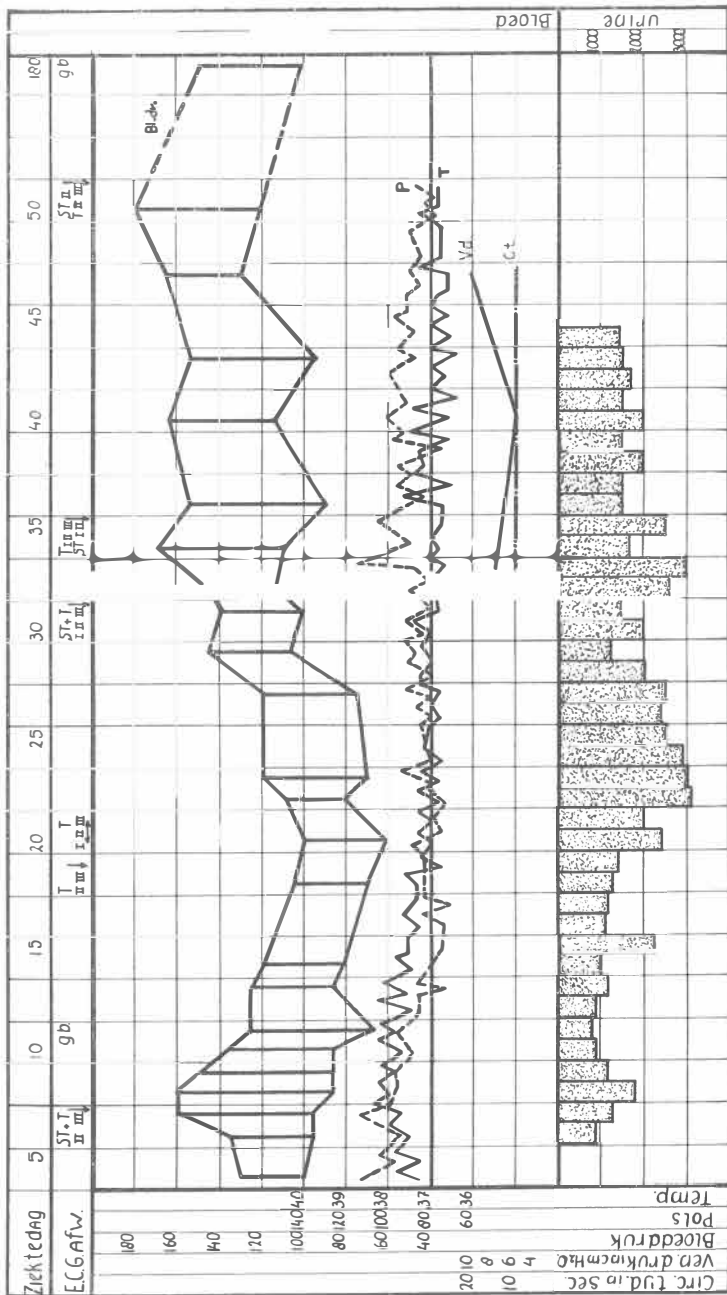
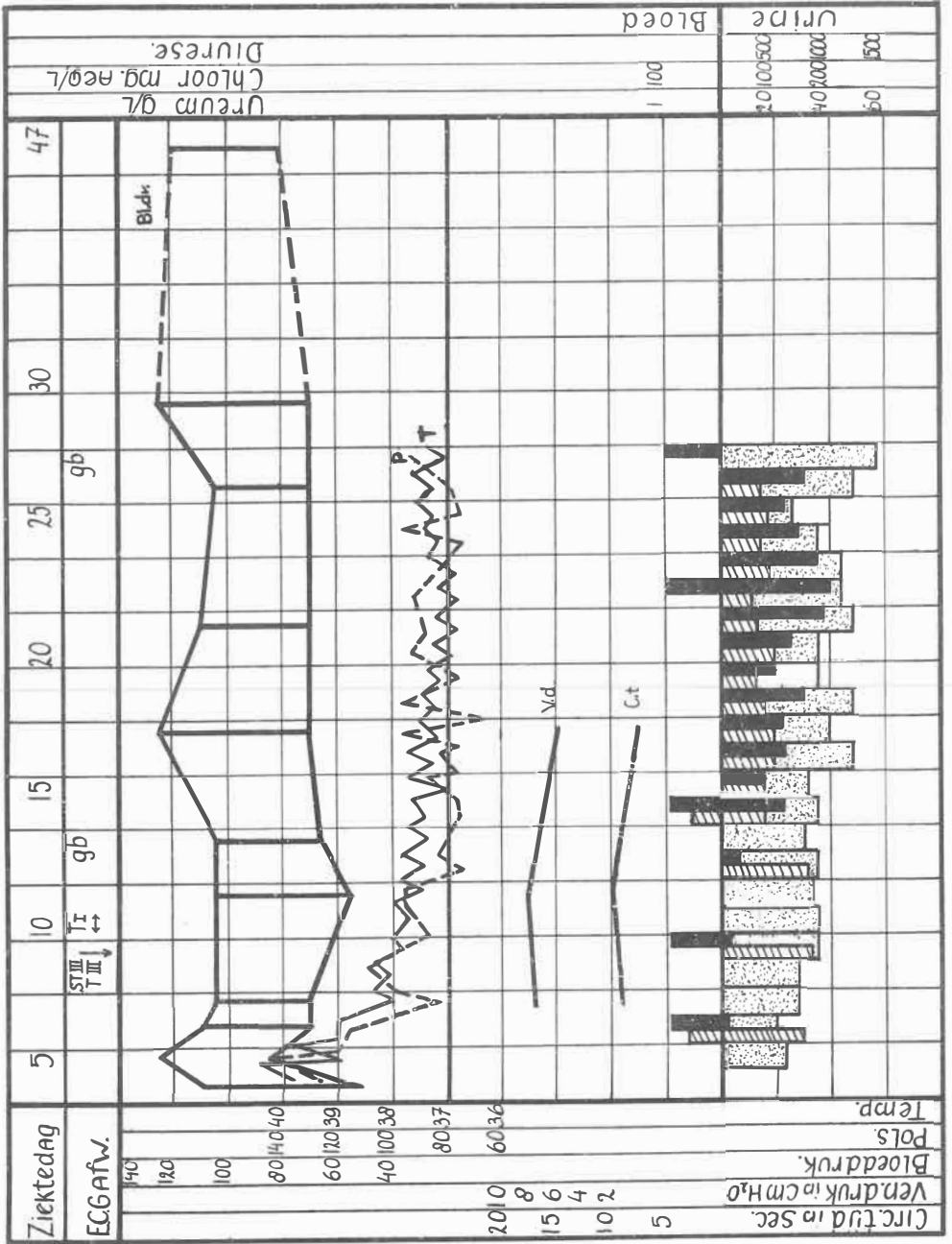


Fig. 23, geval no. 129



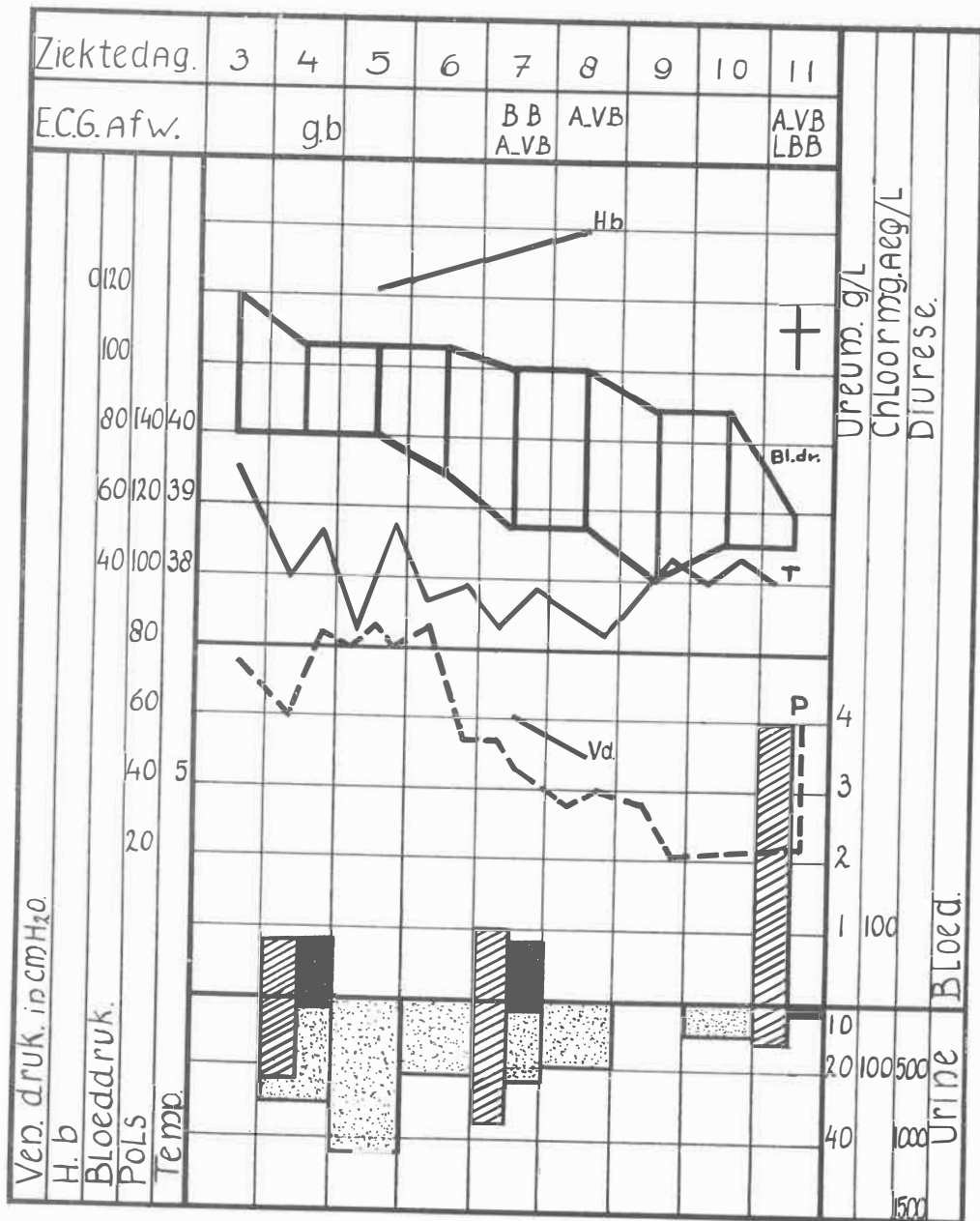


Fig. 25, geval no. 132

